

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):
Abemaciclib (D-754)

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	32
4.	Verfahrensablauf.....	32
5.	Beschluss	35
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	56
B.	Bewertungsverfahren	71
1.	Bewertungsgrundlagen	71
2.	Bewertungsentscheidung.....	71
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
2.2	Nutzenbewertung	71
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	72
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	73
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	79
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	80
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	80
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	82
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	82

5.2	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	117
5.3	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	125
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG	132
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	143
5.6	Stellungnahme der Stemline Therapeutics Switzerland GmbH.....	147
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	158
5.8	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	186
D.	Anlagen	200
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	200
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	216

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Abemaciclib (Verzenios) am 16. März 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. September 2020 wurde für die Patientenpopulationen a1 (postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben) und b1 (postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie) eine Befristung bis zum 1. Juni 2021 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 1. April 2021 durch eine Befristung bis zum 1. Dezember 2021 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Verzenios am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 30. November 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abemaciclib (D-754) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Abemaciclib (D-754) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Abemaciclib (D-754) (Verzenios) gemäß Fachinformation

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:

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

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

- Tamoxifen
oder
- Anastrozol
oder
- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1. Grundsätzlich sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

die Antiöstrogene Tamoxifen, Toremifen, Fulvestrant; die nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol; der steroidale Aromatasehemmer Exemestan; die Gestagene Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat; die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib und der PIK3-Inhibitor Alpelisib.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und / oder Strahlentherapie als auch die Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und / oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und / oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 2. Mai 2019 und 3. September 2020
- Abemaciclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib: Beschlüsse vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

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

Aus Sicht des G-BA ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich der Behandlungssituation nach endokriner

Vortherapie (initiale endokrine Therapie / nach vorangegangener endokriner Therapie im jeweils lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) unterscheiden. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Differenzierung nach den folgenden Patientenpopulationen vorgenommen:

- a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie zur Verfügung.

- b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen unter einer vorangegangenen endokrinen Therapie wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bezüglich des Stellenwerts der Gestagene sind die entsprechenden Aussagen in den Leitlinien, im Vergleich zu den anderen genannten Therapieoptionen, weniger eindeutig. Zudem wird ihr Einsatz als eine eher nachrangige Option in der Behandlungskaskade beschrieben, weshalb die Gestagene seitens des G-BA für die vorliegende Therapiesituation nicht als eine regelhafte Behandlungsoption betrachtet und daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden. Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider.

Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Dieser Sachverhalt wurde auch in den von medizinischen Sachverständigen eingebrachten Stellungnahmen bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren vorgetragen.

In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigen würde, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.

Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.

Zu den CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulationen a1 und b1

Die CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant stellen ebenfalls zugelassene

Behandlungsoptionen für postmenopausale Frauen für die initiale endokrine Therapie oder nach einer bereits erfolgten endokrinen Therapie im Anwendungsgebiet dar.

Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) für postmenopausale Frauen im Anwendungsgebiet können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Für postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant gezeigt werden. Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie wurde sowohl für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant als auch für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant konnte bisher bei postmenopausalen Frauen weder mit initialer endokriner Therapie noch mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

Laut den aktualisierten Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)² sollte die endokrin-basierte Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchgeführt werden, sowohl in der initialen endokrinen Therapie als auch nach bereits erfolgter endokriner Therapie, sofern CDK4/6-Inhibitoren zuvor noch nicht eingesetzt wurden.

In der S3-Leitlinie werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben. Demgegenüber zeigten sich in den jeweiligen Nutzenbewertungen unterschiedlich Ergebnisse zum Zusatznutzen.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen ebenfalls als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Evidenzgrundlage:

Studie MONARCH 2:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie MONARCH 2 vorgelegt. In dieser multinationalen Studie wurden prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die zur Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung noch keine endokrine Therapie erhalten hatten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden waren.

² Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften); Version 4.4

Bezüglich der Vortherapie wurden Patientinnen eingeschlossen, bei denen eine Krankheitsprogression entweder während einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie auftrat. Außerdem wurden Patientinnen mit Progression nach einer endokrinen Erstlinientherapie im metastasierten Stadium eingeschlossen, die zuvor später als 12 Monate nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie progredient waren oder sich de novo im metastasierten Stadium befanden.

Insgesamt wurden 713 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Von diesen sind 374 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung a1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie) und 210 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung b1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) relevant. Der pharmazeutische Unternehmer legt analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung Auswertungen dieser Teilpopulationen in seinem Dossier vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH 2 begann im August 2014. Geplantes Studienende ist Januar 2024. Die Studie wird multizentrisch in 145 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Bisher liegen 3 Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung die Ergebnisse des 3. und aktuellsten Datenschnitts vom 20.06.2019 relevant. Es handelt sich hierbei um den gemäß Studienunterlagen geplanten finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Angaben dazu gemacht, ob für die noch laufende Studie darüber hinaus weitere Auswertungen geplant sind.

Studie MONARCH plus:

Bei der Studie MONARCH plus (Kohorte B) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen wird. Die Studie wurde überwiegend in Asien durchgeführt und ist die für China zulassungsbegründende Studie. In die Studie wurden ausschließlich postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurden 104 Patientinnen dem Interventionsarm und 53 Patientinnen dem Kontrollarm zugeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die vorliegende Bewertung erstmalig Auswertungen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen a1 und b1 vor. Für die Fragestellung a1 sind 121 (77,1 %) und für die Fragestellung b1 36 (22,9 %) der insgesamt 157 Patientinnen relevant.

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

Die derzeit noch laufende Studie begann im Dezember 2016. Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (finale Analyse) relevant.

Metaanalyse:

Gemäß der Befristungsaufgabe des G-BA umfasst das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers neben den Studienergebnissen der Studie MONARCH 2 auch die Studienergebnisse der Studie MONARCH plus jeweils differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1. Zudem prüft der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien.

Es ergeben sich zwischen den Studien insbesondere Unterschiede für das Alter, die Krankheitsdauer und die Abstammung für die Patientenpopulation a1 und für das Alter und die Abstammung für die Patientenpopulation b1. Die Unterschiede stellen aber die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht grundsätzlich infrage, da die Studien für die untersuchte Fragestellung als hinreichend vergleichbar angesehen werden. Für die Nutzenbewertung wird vor dem Heranziehen bzw. der Berechnung von Metaanalysen für die einzelnen Endpunkte anhand von Heterogenitätstests überprüft, ob die beiden Studien für eine statistische Zusammenfassung hinreichend homogen sind.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib (D-754) wie folgt bewertet:

- a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-

Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Für die erneute Nutzenbewertung liegen jedoch keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 und zum EQ-5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 2-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevante Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs) liegen Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung vor. Als eine Verschlechterung wird entweder ein Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn (auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24

Stunden“) oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als eine Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) gewertet.

Diesbezüglich legt der pharmazeutische Unternehmer für die Studie MONARCH 2 separate Auswertungen für beide Endpunkte und für die Studie MONARCH plus Auswertungen zum Endpunkt „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (erhoben mittels mBPI-SF) vor. Der Anstieg um mindestens 2 Punkte entspricht einer Schwelle von > 15 % der gesamten Skalenspannweite von 0-11 Punkten.

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

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plus-Studie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor.

Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtern und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte in beiden Studien bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der MONARCH 2-Studie trat im Interventionsarm bei 98,8 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein unerwünschtes Ereignis auf; im Vergleichsarm waren es 91,4 % der Patientinnen.

In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 100 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 85,0 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), sowie Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib und Fulvestrant.

Spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs) zeigt sich im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib und Fulvestrant.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation a1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) sind nicht sinnvoll interpretierbar und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen), liegen keine sinnvoll interpretierbaren und damit keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhoe, Neutropenie und Anämie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ für das Gesamtüberleben vor. Demnach ergibt sich für Patientinnen mit viszeralen Metastasen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wird die für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „viszerale Metastasen“ und „nicht viszerale Metastasen“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Für die erneute Nutzenbewertung liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und BR23

und zum EQ 5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der in der Metaanalyse radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 2-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevante Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs) liegen Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung vor. Als eine Verschlechterung wird entweder ein Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn (auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als eine Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) gewertet.

Diesbezüglich legt der pharmazeutische Unternehmer für die Studie MONARCH 2 separate Auswertungen für beide Endpunkte und für die Studie MONARCH plus Auswertungen zum Endpunkt „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (erhoben mittels mBPI-SF) vor. Der Anstieg um mindestens 2 Punkte entspricht einer Schwelle von $> 15\%$ der gesamten Skalenspannweite von 0-11 Punkten.

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

Behandlungsgruppen. Zudem zeigt sich für den Endpunkt „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen mit einem Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant wogegen für Patientinnen mit einem Alter < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse wird für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plus-Studie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor.

Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtern haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten

Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der MONARCH 2-Studie trat im Interventionsarm bei 97,9 % der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 89,4 % der Patientinnen.

In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 100 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 69,2 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UE) und Diarrhö (schwere UE) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar.

Darüber hinaus zeigt sich für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (UE) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (UE) in der Metaanalyse im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Zudem zeigt sich für den Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei der Subgruppenanalyse bezüglich des Merkmals Alter für Patientinnen ≥ 65 Jahre in der MONARCH 2-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant wogegen für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens wird insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) in der Endpunktkategorie Morbidität sind nicht sinnvoll interpretierbar. Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhoe und Neutropenie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine

vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ebenso als niedrig eingestuft.

Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich für die Neubewertung nach Fristablauf daraus, dass keine bewertbaren Daten zur Morbidität (außer Schmerz) und Lebensqualität für die Teilpopulation b1 zur Verfügung stehen.

Diese Unsicherheiten rechtfertigen, dass die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung, die bei Vorliegen von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien in die Kategorie „Beleg“ eingestuft werden könnte, herabgestuft wird. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Abemaciclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 01.04.2021. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgenden Patientenpopulationen:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.

zu Teilpopulation a1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung der Patientinnen in der Teilpopulation a1 liegen Ergebnisse der Metaanalyse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und Lebensqualität sind nicht sinnvoll interpretierbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant vor.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

zu Teilpopulation b1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

- Tamoxifen
oder
- Anastrozol
oder
- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung der Patientinnen in der Teilpopulation b1 liegen Ergebnisse der Metaanalyse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und Lebensqualität sind nicht sinnvoll interpretierbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant vor.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).

Die geringfügigen Abweichungen in den Patientenzahlen im Vergleich zum benannten Palbociclib-Beschluss ergeben sich lediglich durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von 87,7%.

Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenios (Wirkstoff: Abemaciclib (D-754)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abemaciclib (D-754) soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich,	12 ³	1 - 2	13

³ Konsistent zur Darstellung des Behandlungsmodus für Fulvestant in Kombination mit Ribociclib, sowie Palbociclib, bei dem Fulvestant u.a. an Tag 29 des 1. Zyklus gegeben wird, wird für Fulvestant, abweichend von den anderen Wirkstoffen dieses Verfahrens, auf Monate (und nicht Tage) abgestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1)				
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Antiöstrogene</i>				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 2	13
oder				
ggf. Tamoxifen ⁴	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

⁴ Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 3	14
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12	1 - 3	14
Patientenpopulation b1)				
<i>Antiöstrogene</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Oder				
Fulvestrant ⁵	kontinuierlich,	12 ³	1 - 2	13

⁵ Fluvastatin als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich			
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
Letrozol ⁶	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>				
Exemestan ⁷	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan⁸</i>				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

⁶ nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

⁷ Exemestan nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

⁸ Everolimus in Kombination mit Exemestan nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 3	14
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 3	14

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26x 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1)					
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
oder					
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Antiöstrogene</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
oder					
ggf. Tamoxifen ³	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg	20 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28x 250 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28x 250 mg
Patientenpopulation b1)					
<i>Antiöstrogene</i>					
Tamoxifen	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg	20 mg
oder					
Fulvestrant ⁴	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
<i>Nicht-steroidalen Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
oder					
Letrozol ⁵	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>					
Exemestan ⁶	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan⁷</i>					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 ng	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	1,77 €	326,11 €	5 439,84 €
Fulvestrant 250 mg	2 ILO	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	1,77 €	326,11 €	5 439,84 €
Anastrozol 1 mg ⁹	100 FZA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Everolimus 10 mg ⁹	30 TAB	769,86 €	1,77 €	36,00 €	732,09 €
Exemestan 25 mg ⁹	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Fulvestrant 250 mg	2 ILO	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Letrozol 2,5 mg ⁹	100 FTA	53,44 €	1,77 €	3,33 €	48,34 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Palbociclib 125 mg	21 FTA	2 461,87 €	1,77 €	137,31 €	2 322,79 €
Ribociclib 200 mg	189 FTA	6 846,11 €	1,77 €	0,00 €	6 844,34 €
Tamoxifen 20 mg ⁹	100 TAB	22,43 €	1,77 €	0,88 €	19,78 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, ILO = Injektionslösung, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abemaciclib (D-754) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Abemaciclib (D-754) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	21. April 2022 4. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Abemaciclib (D-754) (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Mai 2022 (BAnz AT 15.06.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Abemaciclib in der Fassung des Beschlusses vom 3. September 2020 (BAnz AT 03.11.2020 B2) bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppen a1 und b1 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:**

1. Die Angaben unter Abemaciclib zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

„Beschuss vom: 2. Mai 2019
In Kraft getreten am: 2. Mai 2019
BAnz AT 28.06.2019 B5

Beschluss vom: 5. Dezember 2019
In Kraft getreten am: 5. Dezember 2019
BAnz AT 24.12.2019 B5

Beschluss vom: 3. September 2020
In Kraft getreten am: 3. September 2020
BAnz AT 03.011.2020 B2

Beschluss vom: 1. April 2021
In Kraft getreten am: 1. April 2021
BAnz AT 06.05.2021 B5

Beschluss vom 19. Mai 2022
In Kraft getreten am: 19. Mai 2022
BAnz AT 28.06.2022 B6“

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. September 2018):

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

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

2. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu den Patientenpopulationen „a1)“ und „b1)“ werden wie folgt gefasst:

„a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib (D-754) gegenüber Fulvestrant:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib (D-754) gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁰

- a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	n. b.	Für die Morbidität (außer Schmerz) liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile bei den schwerwiegenden UE, bei den schweren UE, bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail Nachteile bei den spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MONARCH 2: Abemaciclib + Fulvestrant **vs.** Placebo + Fulvestrant

Studie MONARCH plus: Abemaciclib + Fulvestrant **vs.** Placebo + Fulvestrant

Gesamt: gepoolte Daten der Patientinnen aus der MONARCH 2 und der MONARCH plus-Studie

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

¹⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-153) sofern nicht anders indiziert.

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
MONARCH 2 ^c (Teilpopulation a1)	246	44,0 [37,8; 51,7] 123 (50,0)	128	37,3 [33,0; 48,9] 68 (53,1)	0,82 [0,61; 1,10] 0,186
MONARCH plus ^c (Teilpopulation a1)	81	n. e. 20 (24,7)	40	n. e. [19,9; n. b.] 14 (35,0)	0,56 [0,28; 1,11] 0,091
Gesamt ^d (Teilpopulation a1)					0,77 [0,59; 1,01] 0,061

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^k					
MONARCH 2 ^c	246	16,44 [14,17; 19,73] 163 (66,3)	128	11,08 [7,43; 15,91] 109 (85,2)	0,596 [0,467; 0,761] < 0,0001
MONARCH plus ^c	81	11,4 [9,53; 16,96] 57 (70,4)	40	5,7 [3,65; 11,21] 31 (77,5)	0,63 [0,41; 0,98] 0,0382
Gesamt ^d					0,604 [0,488; 0,748] < 0,0001

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ^k					
MONARCH 2 ^c	246	25,81 [19,63; 32,19] 148 (60,2)	128	22,13 [16,60; 26,37] 92 (71,9)	0,730 [0,562; 0,947] 0,0175
MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Schmerz (kombinierter Endpunkt), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (BPI-SF) ^e					
MONARCH 2 ^c	245	11,1 [6,0; 14,8] 124 (50,6)	128	9,3 [5,8; 18,4] 64 (50,0)	0,95 [0,70; 1,28] 0,722
MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)					
MONARCH 2 ^c	245	16,6 [8,1; 34,9] 104 (42,4)	128	16,7 [8,7; 24,7] 54 (42,2)	0,94 [0,67; 1,31] 0,695
MONARCH plus ^c	81	n. e. [13,6; n. b.] 26 (32,1)	40	n. e. [10,3; n. b.] 10 (25,0)	1,22 [0,59; 2,53] 0,600
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt ^d					0,98 [0,73; 1,33] 0,899
Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (BPI-SF)					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 46 (18,8)	128	n. e. 22 (17,2)	0,94 [0,56; 1,56] 0,804
MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)					
Keine verwertbaren Daten					
Gesundheitszustand (EQ 5D-VAS)					

Keine verwertbaren Daten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Keine verwertbaren Daten					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
MONARCH 2 ^c	245	0,1 [0,1; 0,1] 242 (98,8)	128	0,6 [0,5; 1,0] 117 (91,4)	-
MONARCH plus ^c	81	0,1 [0,1; 0,2] 81 (100)	40	1,0 [0,4; 2,1] 34 (85,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. [36,8; n. b.] 72 (29,4)	128	52,0 [42,5; n. b.] 18 (14,1)	1,96 [1,17; 3,30] 0,009
MONARCH plus ^c	81	n. e. [26,7; n. b.] 18 (22,2)	40	n. e. 3 (7,5)	2,60 [0,76; 8,84] 0,113
Gesamt ^d					2,05 [1,27; 3,30] 0,003

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
MONARCH 2 ^c	245	3,7 [2,7; 5,6] 166 (67,8)	128	42,5 [20,8; n. b.] 38 (29,7)	3,39 [2,37; 4,85] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	8,4 [3,7; 13,1] 52 (64,2)	40	n. e. [10,7; n. b.] 8 (20,0)	3,99 [1,90; 8,41] < 0,001
Gesamt ^d					3,50 [2,53; 4,83] < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 52 (21,2)	128	n. e. 7 (5,5)	3,50 [1,59; 7,72] < 0,001
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
MONARCH plus ^c	81	n. e. [26,8; n. b.] 10 (12,3)	40	n. e. 1 (2,5)	3,60 [0,46; 28,20] 0,192
Gesamt ^d					3,51 [1,68; 7,35] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie^g (schwere UEs)					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 63 (25,7)	128	n. e. 2 (1,6)	18,27 [4,47; 74,70] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	n. e. [14,7; n. b.] 28 (34,6)	40	n. e. 2 (5,0)	7,14 [1,70; 29,99] 0,002
Gesamt ^d					11,52 [4,22; 31,49] < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs)					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 35 (14,3)	128	n. e. 1 (0,8)	18,30 [2,51; 133,70] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	n. e.	40	n. e.	n. b. ⁱ

		1 (1,2 ^h)		0 (0)	0,482
Gesamt ^d					n. b.
Anämie (PT, schwere UEs)					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 19 (7,8)	128	n. e. 2 (1,6)	4,15 [0,96; 17,89] 0,038
MONARCH plus ^c	81	n. e. [26,7; n. b.] 14 (17,3)	40	n. e. 1 (2,5)	5,73 [0,75; 43,71] 0,057
Gesamt ^d					4,63 [1,41; 15,17] 0,011
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 48 (19,6)	128	n. e. 9 (7,0)	2,65 [1,30; 5,40] 0,005
MONARCH plus ^c	81	k. A. 7 (8,6 ^h)	40	k. A. 1 (2,5 ^h)	2,97 [0,37; 24,17] 0,309 ⁱ
Gesamt ^d					2,68 [1,36; 5,26] 0,004
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^c	245	0,2 [0,1; 0,2] 232 (94,7)	128	3,7 [2,3; 8,0] 81 (63,3)	3,87 [2,97; 5,04] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	0,2 [0,1; 0,3] 70 (86,4)	40	n. e. [4,8; n. b.] 14 (35,0)	5,29 [2,95; 9,50] < 0,001
Gesamt ^d					4,08 [3,21; 5,19] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^c	245	8,5 [6,3; 19,0] 117 (47,8)	128	n. e. [33,3; n. b.] 29 (22,7)	2,38 [1,58; 3,57] < 0,001

MONARCH plus ^c	81	n. e. 18 (22,2)	40	n. e. 3 (7,5)	2,59 [0,76; 8,82] 0,114
Gesamt ^d					2,40 [1,63; 3,53] < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 36 (14,7)	128	n. e. 5 (3,9)	3,35 [1,31; 8,58] 0,007
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
MONARCH plus ^c	81	k. A. 7 (8,6)	40	k. A. 1 (2,5)	2,61 [0,32; 21,24] 0,371 ⁱ
Gesamt ^d					3,22 [1,37; 7,58] 0,008
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>c. Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20.06.2019; Studie MONARCH plus: 18.05.2020</p> <p>d. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>e. Zeit bis zur 1. Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Skalenspannweite: 0 bis 11) gegenüber Studienbeginn oder Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) jeweils erstes Auftreten. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>f. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>g. PT-Sammlung des pU: operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>j. p-Wert vermutlich Wald-Test</p> <p>k. aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p>					
<p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; WHO = World Health Organization; vs. = versus</p>					

b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Für die Morbidität (außer Schmerz) liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile bei den schweren UE, bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail Nachteile bei den spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie MONARCH 2: Abemaciclib + Fulvestrant **vs.** Placebo + Fulvestrant

Studie MONARCH plus: Abemaciclib + Fulvestrant **vs.** Placebo + Fulvestrant

Gesamt: gepoolte Daten der Patientinnen aus der MONARCH 2 und der MONARCH plus-Studie

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
MONARCH 2 ^c	144	48,8 [35,2; n. b.] 66 (45,8)	66	34,8 [28,8; 41,3] 44 (66,7)	0,67 [0,46; 0,98] 0,037
MONARCH plus ^c	23	n. e. [21,5; n. b.] 6 (26,1)	13	n. e. [5,7; n. b.] 5 (38,5)	0,45 [0,14; 1,49] 0,179
Gesamt ^d					0,64 [0,45; 0,93] 0,017
Subgruppen nach Art der Erkrankung					
MONARCH 2^c					
nicht viszerale Metastasen	66	k. A. 33 (50,0 ^h)	27	k. A. 15 (55,6 ^h)	1,09 [0,59; 2,01] 0,777
viszerale Metastasen	78	k. A. 33 (42,3 ^h)	39	k. A. 29 (74,4 ^h)	0,46 [0,28; 0,76] 0,003
MONARCH plus^c					
nicht viszerale Metastasen	6	k. A. 1 (16,7 ^h)	3	k. A. 0 (0)	n. b. ⁱ 0,999
viszerale Metastasen	17	k. A. 5 (29,4 ^h)	10	k. A. 5 (50,0 ^h)	0,34 [0,10; 1,21] 0,097
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt^d					Interaktion: 0,022 ^j
nicht viszerale Metastasen					n. b.
viszerale Metastasen					0,44 [0,28; 0,71] 0,001

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^k					
MONARCH 2 ^c	144	16,14 [12,00; 19,69] 103 (71,5)	66	6,84 [4,14; 9,47] 59 (89,4)	0,476 [0,344; 0,659] < 0,0001
MONARCH plus ^c	23	15,8 [7,43; n. e.] 40 (60,9)	13	5,6 [1,68; 7,69] 10 (76,9)	0,34 [0,14; 0,79] 0,0087
Gesamt ^d					0,455 [0,336; 0,617] < 0,0001
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^k					
MONARCH 2 ^c	144	21,07 [17,72; 25,71] 89 (61,8)	66	10,52 [7,63; 19,17] 58 (87,9)	0,497 [0,356; 0,694] < 0,0001
MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Schmerz (kombinierter Endpunkt), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (BPI-SF)^e					
MONARCH 2 ^c	143	13,9 [9,3; 22,2] 70 (49,0)	66	6,0 [2,6; 20,3] 32 (48,5)	0,74 [0,49; 1,14] 0,171

MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)					
MONARCH 2 ^c	143	18,5 [11,1; 38,7] 61 (42,7)	66	16,8 [3,8; 35,0] 29 (43,9)	0,70 [0,45; 1,10] 0,121
MONARCH plus ^c	23	n. e. [3,2; n. b.] 8 (34,8)	13	n. e. [1,0; n. b.] 3 (23,1)	1,45 [0,38; 5,50] 0,573
Gesamt ^d					0,76 [0,49; 1,16] 0,196
Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (BPI-SF)					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. 23 (16,1)	66	n. e. 7 (10,6)	1,10 [0,47; 2,60] 0,827
MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)					
Keine verwertbaren Daten					
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitszustand (EQ 5D-VAS)					
Keine verwertbaren Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a

		Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Keine verwertbaren Daten					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
MONARCH 2 ^c	143	0,1 [<0,1; 0,1] 140 (97,9)	66	0,5 [0,3; 1,0] 59 (89,4)	-
MONARCH plus ^c	23	0,2 [0,1; 0,4] 23 (100)	13	0,9 [0,5; n. b.] 9 (69,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
MONARCH 2 ^c	143	47,1 [34,0; n. b.] 40 (28,0)	66	29,9 [15,1; n. b.] 14 (21,1)	0,96 [0,52; 1,78] 0,896
MONARCH plus ^c	23	n. e. [22,9; n. b.] 6 (26,1)	13	n. e. 1 (7,7)	2,21 [0,26; 18,84] 0,459
Gesamt ^d					1,02 [0,56; 1,86] 0,941
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
MONARCH 2 ^c	143	4,6 [1,9; 9,0] 99 (69,2)	66	28,0 [9,9; n. b.] 21 (31,8)	2,61 [1,63; 4,19] < 0,001
MONARCH plus ^c	23	5,6 [1,8; 13,3] 16 (69,6)	13	n. e. [2,7; n. b.] 1 (7,7)	9,57 [1,27; 72,27] < 0,007
Gesamt ^d					2,79 [1,76; 4,43] < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f					
MONARCH 2 ^c	143	n. e.	66	n. e.	6,49

		[38,1; n. b.] 34 (23,8)		2 (3,0)	[1,55; 27,12] 0,003
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
MONARCH plus ^c	23	n. e. [18,5; n. b.] 2 (8,7)	13	n. e. 1 (7,7)	0,56 [0,05; 6,73] 0,643
Gesamt ^d					3,53 [1,02; 12,19] 0,046
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie^g (schwere UEs)					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. [26,6; n. b.] 43 (30,1)	66	n. e. 1 (1,5)	20,30 [2,79; 147,50] < 0,001
MONARCH plus ^c	23	n. e. [3,6; n. b.] 7 (30,4)	13	n. e. 0 (0)	n. b. 0,055
Gesamt ^d					n. b.
Diarrhö (PT, schwere UEs)					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. 25 (17,5)	66	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ < 0,001
MONARCH plus ^c	23	n. e. 1 (4,3)	13	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ 0,452
Gesamt ^d					n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^c	143	0,1 [0,1; 0,2] 134 (93,7)	66	3,6 [1,6; 5,6] 43 (65,2)	4,00 [2,78; 5,76] < 0,001
MONARCH plus ^c	23	0,3 [0,1; 0,7] 18 (78,3)	13	12,7 [1,9; n. b.] 4 (30,8)	4,68 [1,57; 13,99] 0,003
Gesamt ^d					4,07 [2,88; 5,74] < 0,001
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs.

					Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^c	143	9,7 [6,1; 18,3] 72 (50,3)	66	n. e. [11,7; n. b.] 15 (22,7)	2,38 [1,36; 4,17] 0,002
MONARCH plus ^c	23	n. e. [10,8; n. b.] 5 (21,7)	13	n. e. 1 (7,7)	2,49 [0,29; 21,65] 0,394
Gesamt ^d					2,39 [1,39; 4,11] 0,002
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>c. Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20.06.2019; Studie MONARCH plus: 18.05.2020</p> <p>d. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>e. Zeit bis zur 1. Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Skalenspannweite: 0 bis 11) gegenüber Studienbeginn oder Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) jeweils erstes Auftreten. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>f. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>g. PT-Sammlung des pU: operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>k. aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI-SF = modified Brief Pain Inventory-Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; WHO = World Health Organization; vs. = versus</p>					

3. Die Feststellungen unter „2. Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zu den Patientenpopulationen „a1)“ und „b1)“ werden wie folgt gefasst:

”

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

ca. 7 400 bis 34 790 Patientinnen

b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

ca. 5 470 bis 24 900 Patientinnen“

4. Die Feststellungen unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenios (Wirkstoff: Abemaciclib (D-754)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abemaciclib (D-754) soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.“

5. Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter „a1)“ und „b1)“ wie folgt gefasst

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
+ Fulvestrant	3 708,90 €
Gesamt	27 346,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
<i>Antiöstrogene</i>	
Fulvestrant	3 708,90 €
Tamoxifen	72,20 €
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Ribociclib + Anastrozol	29 848,90 €
Ribociclib + Letrozol	29 835,25 €
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Abemaciclib + Anastrozol	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	23 813,84 €
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Palbociclib	30 196,27 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Palbociclib + Anastrozol	30 386,36 €
Palbociclib + Letrozol	30 372,71 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	33 653,01 €
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Palbociclib	4 113,06 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	34 190,47 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
+ Fulvestrant	3 708,90 €
Gesamt	27 346,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Antiöstrogene</i>	
Fulvestrant	3 708,90 €
Tamoxifen	72,20 €
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>	
Exemestan	425,37 €
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i> Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Everolimus	8 907,10 €
+ Exemestan	425,37 €
Gesamt	9 332,47 €
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Ribociclib + Anastrozol	29 848,90 €
Ribociclib + Letrozol	29 835,25 €
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Abemaciclib + Anastrozol	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	23 813,84 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Palbociclib	30 196,27 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Palbociclib + Anastrozol	30 386,36 €
Palbociclib + Letrozol	30 372,71 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	33 653,01 €
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Palbociclib	4 113,06 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	34 190,47 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Abemaciclib
(Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)**

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Mai 2022 (BAnz AT 15.06.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Abemaciclib in der Fassung des Beschlusses vom 3. September 2020 (BAnz AT 03.11.2020 B2) bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppen a1 und b1 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

1. Die Angaben unter Abemaciclib zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

„Beschluss vom: 2. Mai 2019
In Kraft getreten am: 2. Mai 2019
BAnz AT 28.06.2019 B5

Beschluss vom: 5. Dezember 2019
In Kraft getreten am: 5. Dezember 2019
BAnz AT 24.12.2019 B5

Beschluss vom: 3. September 2020
In Kraft getreten am: 3. September 2020
BAnz AT 03.11.2020 B2

Beschluss vom: 1. April 2021
In Kraft getreten am: 1. April 2021
BAnz AT 06.05.2021 B5“

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. September 2018):

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

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

2. Die Feststellungen in Nummer „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu den Patientenpopulationen „a1“ und „b1“ werden wie folgt gefasst:

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Anastrozol



oder

– Letrozol

oder

– Fulvestrant

oder

– gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

– Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

– Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

– Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

– Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

– Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib gegenüber Fulvestrant:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

– Tamoxifen

oder

– Anastrozol

oder

– Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

– Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

– Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

– Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist

oder

– Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

– Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

– Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

– Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

– Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	n. b.	Für die Morbidität (außer Schmerz) liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile bei den schwerwiegenden UE, bei den schweren UE, bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail Nachteile bei den spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie MONARCH 2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie MONARCH plus: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Gesamt: gepoolte Daten der Patientinnen aus der MONARCH 2 und der MONARCH plus-Studie

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a

Gesamtüberleben

MONARCH 2 ^c (Teilpopulation a1)	246	44,0 [37,8; 51,7] 123 (50,0)	128	37,3 [33,0; 48,9] 68 (53,1)	0,82 [0,61; 1,10] 0,186
MONARCH plus ^c (Teilpopulation a1)	81	n. e. 20 (24,7)	40	n. e. [19,9; n. b.] 14 (35,0)	0,56 [0,28; 1,11] 0,091
Gesamt ^d (Teilpopulation a1)					0,77 [0,59; 1,01] 0,061

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-153), sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^k					
MONARCH 2 ^c	246	16,44 [14,17; 19,73] 163 (66,3)	128	11,08 [7,43; 15,91] 109 (85,2)	0,596 [0,467; 0,761] < 0,0001
MONARCH plus ^c	81	11,4 [9,53; 16,96] 57 (70,4)	40	5,7 [3,65; 11,21] 31 (77,5)	0,63 [0,41; 0,98] 0,0382
Gesamt ^d					0,604 [0,488; 0,748] < 0,0001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^k					
MONARCH 2 ^c	246	25,81 [19,63; 32,19] 148 (60,2)	128	22,13 [16,60; 26,37] 92 (71,9)	0,730 [0,562; 0,947] 0,0175
MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Schmerz (kombinierter Endpunkt), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (BPI-SF)^e					
MONARCH 2 ^c	245	11,1 [6,0; 14,8] 124 (50,6)	128	9,3 [5,8; 18,4] 64 (50,0)	0,95 [0,70; 1,28] 0,722
MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)					
MONARCH 2 ^c	245	16,6 [8,1; 34,9] 104 (42,4)	128	16,7 [8,7; 24,7] 54 (42,2)	0,94 [0,67; 1,31] 0,695
MONARCH plus ^c	81	n. e. [13,6; n. b.] 26 (32,1)	40	n. e. [10,3; n. b.] 10 (25,0)	1,22 [0,59; 2,53] 0,600
Gesamt ^d					0,98 [0,73; 1,33] 0,899
Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (BPI-SF)					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 46 (18,8)	128	n. e. 22 (17,2)	0,94 [0,56; 1,56] 0,804
MONARCH plus ^c	Endpunkt nicht erhoben				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)					
Keine verwertbaren Daten					
Gesundheitszustand (EQ 5D-VAS)					
Keine verwertbaren Daten					



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Keine verwertbaren Daten					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

MONARCH 2 ^c	245	0,1 [0,1; 0,1] 242 (98,8)	128	0,6 [0,5; 1,0] 117 (91,4)	–
MONARCH plus ^c	81	0,1 [0,1; 0,2] 81 (100)	40	1,0 [0,4; 2,1] 34 (85,0)	–

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

MONARCH 2 ^c	245	n. e. [36,8; n. b.] 72 (29,4)	128	52,0 [42,5; n. b.] 18 (14,1)	1,96 [1,17; 3,30] 0,009
MONARCH plus ^c	81	n. e. [26,7; n. b.] 18 (22,2)	40	n. e. 3 (7,5)	2,60 [0,76; 8,84] 0,113
Gesamt ^d					2,05 [1,27; 3,30] 0,003

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

MONARCH 2 ^c	245	3,7 [2,7; 5,6] 166 (67,8)	128	42,5 [20,8; n. b.] 38 (29,7)	3,39 [2,37; 4,85] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	8,4 [3,7; 13,1] 52 (64,2)	40	n. e. [10,7; n. b.] 8 (20,0)	3,99 [1,90; 8,41] < 0,001
Gesamt ^d					3,50 [2,53; 4,83] < 0,001

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f

MONARCH 2 ^c	245	n. e. 52 (21,2)	128	n. e. 7 (5,5)	3,50 [1,59; 7,72] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	n. e. [26,8; n. b.] 10 (12,3)	40	n. e. 1 (2,5)	3,60 [0,46; 28,20] 0,192
Gesamt ^d					3,51 [1,68; 7,35] < 0,001



Spezifische unerwünschte Ereignisse

Neutropenie^g (schwere UEs)

MONARCH 2 ^c	245	n. e. 63 (25,7)	128	n. e. 2 (1,6)	18,27 [4,47; 74,70] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	n. e. [14,7; n. b.] 28 (34,6)	40	n. e. 2 (5,0)	7,14 [1,70; 29,99] 0,002
Gesamt ^d					11,52 [4,22; 31,49] < 0,001

Diarrhö (PT, schwere UEs)

MONARCH 2 ^c	245	n. e. 35 (14,3)	128	n. e. 1 (0,8)	18,30 [2,51; 133,70] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	n. e. 1 (1,2 ^h)	40	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ 0,482
Gesamt ^d					n. b.

Anämie (PT, schwere UEs)

MONARCH 2 ^c	245	n. e. 19 (7,8)	128	n. e. 2 (1,6)	4,15 [0,96; 17,89] 0,038
MONARCH plus ^c	81	n. e. [26,7; n. b.] 14 (17,3)	40	n. e. 1 (2,5)	5,73 [0,75; 43,71] 0,057
Gesamt ^d					4,63 [1,41; 15,17] 0,011

Augenerkrankungen (SOC, UEs)

MONARCH 2 ^c	245	n. e. 48 (19,6)	128	n. e. 9 (7,0)	2,65 [1,30; 5,40] 0,005
MONARCH plus ^c	81	k. A. 7 (8,6 ^h)	40	k. A. 1 (2,5 ^h)	2,97 [0,37; 24,17] 0,309 ^j
Gesamt ^d					2,68 [1,36; 5,26] 0,004

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)

MONARCH 2 ^c	245	0,2 [0,1; 0,2] 232 (94,7)	128	3,7 [2,3; 8,0] 81 (63,3)	3,87 [2,97; 5,04] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	0,2 [0,1; 0,3] 70 (86,4)	40	n. e. [4,8; n. b.] 14 (35,0)	5,29 [2,95; 9,50] < 0,001
Gesamt ^d					4,08 [3,21; 5,19] < 0,001



Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)

MONARCH 2 ^c	245	8,5 [6,3; 19,0] 117 (47,8)	128	n. e. [33,3; n. b.] 29 (22,7)	2,38 [1,58; 3,57] < 0,001
MONARCH plus ^c	81	n. e. 18 (22,2)	40	n. e. 3 (7,5)	2,59 [0,76; 8,82] 0,114
Gesamt ^d					2,40 [1,63; 3,53] < 0,001

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs)

MONARCH 2 ^c	245	n. e. 36 (14,7)	128	n. e. 5 (3,9)	3,35 [1,31; 8,58] 0,007
MONARCH plus ^c	81	k. A. 7 (8,6)	40	k. A. 1 (2,5)	2,61 [0,32; 21,24] 0,371 ^j
Gesamt ^d					3,22 [1,37; 7,58] 0,008

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test
c Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20. Juni 2019; Studie MONARCH plus: 18. Mai 2020
d berechnet aus Metaanalyse
e Zeit bis zur 1. Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Skalenspannweite: 0 bis 11) gegenüber Studienbeginn oder Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) jeweils erstes Auftreten. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.
f Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
g PT-Sammlung des pU: operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt
h eigene Berechnung
i Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.
j p-Wert vermutlich Wald-Test
k aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; WHO = World Health Organization; vs. = versus

- b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	Symptomatik, Gesundheitszustand: n. b. Schmerz: ↔	Symptomatik, Gesundheitszustand: Es liegen keine bewertbaren Daten vor. Schmerz: Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↓ ↓	Nachteile bei den schweren UE, bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail Nachteile bei den spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie MONARCH 2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie MONARCH plus: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Gesamt: gepoolte Daten der Patientinnen aus der MONARCH 2 und der MONARCH plus-Studie

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
MONARCH 2 ^c	144	48,8 [35,2; n. b.] 66 (45,8)	66	34,8 [28,8; 41,3] 44 (66,7)	0,67 [0,46; 0,98] 0,037
MONARCH plus ^c	23	n. e. [21,5; n. b.] 6 (26,1)	13	n. e. [5,7; n. b.] 5 (38,5)	0,45 [0,14; 1,49] 0,179
Gesamt ^d					0,64 [0,45; 0,93] 0,017

Subgruppen nach Art der Erkrankung

MONARCH 2^c

nicht viszerale Metastasen	66	k. A. 33 (50,0 ^h)	27	k. A. 15 (55,6 ^h)	1,09 [0,59; 2,01] 0,777
viszerale Metastasen	78	k. A. 33 (42,3 ^h)	39	k. A. 29 (74,4 ^h)	0,46 [0,28; 0,76] 0,003

MONARCH plus^c

nicht viszerale Metastasen	6	k. A. 1 (16,7 ^h)	3	k. A. 0 (0)	n. b. ⁱ 0,999
viszerale Metastasen	17	k. A. 5 (29,4 ^h)	10	k. A. 5 (50,0 ^h)	0,34 [0,10; 1,21] 0,097
Gesamt ^d					Interaktion: 0,022 ^l



nicht viszerale Metastasen					n. b.
viszerale Metastasen					0,44 [0,28; 0,71] 0,001
Morbidity					
	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^k					
MONARCH 2 ^c	144	16,14 [12,00; 19,69] 103 (71,5)	66	6,84 [4,14; 9,47] 59 (89,4)	0,476 [0,344; 0,659] < 0,0001
MONARCH plus ^c	23	15,8 [7,43; n. e.] 40 (60,9)	13	5,6 [1,68; 7,69] 10 (76,9)	0,34 [0,14; 0,79] 0,0087
Gesamt ^d					0,455 [0,336; 0,617] < 0,0001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ^k					
MONARCH 2 ^c	144	21,07 [17,72; 25,71] 89 (61,8)	66	10,52 [7,63; 19,17] 58 (87,9)	0,497 [0,356; 0,694] < 0,0001
MONARCH plus ^c		Endpunkt nicht erhoben			
Schmerz (kombinierter Endpunkt), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (BPI-SF) ^e					
MONARCH 2 ^c	143	13,9 [9,3; 22,2] 70 (49,0)	66	6,0 [2,6; 20,3] 32 (48,5)	0,74 [0,49; 1,14] 0,171
MONARCH plus ^c		Endpunkt nicht erhoben			
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)					
MONARCH 2 ^c	143	18,5 [11,1; 38,7] 61 (42,7)	66	16,8 [3,8; 35,0] 29 (43,9)	0,70 [0,45; 1,10] 0,121
MONARCH plus ^c	23	n. e. [3,2; n. b.] 8 (34,8)	13	n. e. [1,0; n. b.] 3 (23,1)	1,45 [0,38; 5,50] 0,573
Gesamt ^d					0,76 [0,49; 1,16] 0,196
Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (BPI-SF)					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. 23 (16,1)	66	n. e. 7 (10,6)	1,10 [0,47; 2,60] 0,827
MONARCH plus ^c		Endpunkt nicht erhoben			
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)					
Keine verwertbaren Daten					



Gesundheitszustand (EQ 5D-VAS)

Keine verwertbaren Daten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	

Keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

MONARCH 2 ^c	143	0,1 [< 0,1; 0,1] 140 (97,9)	66	0,5 [0,3; 1,0] 59 (89,4)	-
MONARCH plus ^c	23	0,2 [0,1; 0,4] 23 (100)	13	0,9 [0,5; n. b.] 9 (69,2)	-

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

MONARCH 2 ^c	143	47,1 [34,0; n. b.] 40 (28,0)	66	29,9 [15,1; n. b.] 14 (21,1)	0,96 [0,52; 1,78] 0,896
MONARCH plus ^c	23	n. e. [22,9; n. b.] 6 (26,1)	13	n. e. 1 (7,7)	2,21 [0,26; 18,84] 0,459
Gesamt ^d					1,02 [0,56; 1,86] 0,941

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

MONARCH 2 ^c	143	4,6 [1,9; 9,0] 99 (69,2)	66	28,0 [9,9; n. b.] 21 (31,8)	2,61 [1,63; 4,19] < 0,001
MONARCH plus ^c	23	5,6 [1,8; 13,3] 16 (69,6)	13	n. e. [2,7; n. b.] 1 (7,7)	9,57 [1,27; 72,27] < 0,007
Gesamt ^d					2,79 [1,76; 4,43] < 0,001

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f

MONARCH 2 ^c	143	n. e. [38,1; n. b.] 34 (23,8)	66	n. e. 2 (3,0)	6,49 [1,55; 27,12] 0,003
MONARCH plus ^c	23	n. e. [18,5; n. b.] 2 (8,7)	13	n. e. 1 (7,7)	0,56 [0,05; 6,73] 0,643



Gesamt ^d					3,53 [1,02; 12,19] 0,046
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie ^g (schwere UEs)					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. [26,6; n. b.] 43 (30,1)	66	n. e. 1 (1,5)	20,30 [2,79; 147,50] < 0,001
MONARCH plus ^c	23	n. e. [3,6; n. b.] 7 (30,4)	13	n. e. 0 (0)	n. b. 0,055
Gesamt ^d					n. b.
Diarrhö (PT, schwere UEs)					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. 25 (17,5)	66	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ < 0,001
MONARCH plus ^c	23	n. e. 1 (4,3)	13	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ 0,452
Gesamt ^d					n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^c	143	0,1 [0,1; 0,2] 134 (93,7)	66	3,6 [1,6; 5,6] 43 (65,2)	4,00 [2,78; 5,76] < 0,001
MONARCH plus ^c	23	0,3 [0,1; 0,7] 18 (78,3)	13	12,7 [1,9; n. b.] 4 (30,8)	4,68 [1,57; 13,99] 0,003
Gesamt ^d					4,07 [2,88; 5,74] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^c	143	9,7 [6,1; 18,3] 72 (50,3)	66	n. e. [11,7; n. b.] 15 (22,7)	2,38 [1,36; 4,17] 0,002
MONARCH plus ^c	23	n. e. [10,8; n. b.] 5 (21,7)	13	n. e. 1 (7,7)	2,49 [0,29; 21,65] 0,394
Gesamt ^d					2,39 [1,39; 4,11] 0,002

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test
c Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20. Juni 2019; Studie MONARCH plus: 18. Mai 2020
d berechnet aus Metaanalyse
e Zeit bis zur 1. Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Skalenspannweite: 0 bis 11) gegenüber Studienbeginn oder Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) jeweils erstes Auftreten. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.
f Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
g PT-Sammlung des pU: operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt
h eigene Berechnung
i Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.
k aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers



Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI-SF = modified Brief Pain Inventory-Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; WHO = World Health Organization; vs. = versus

3. Die Feststellungen in Nummer „2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zu den Patientenpopulationen „a1)“ und „b1)“ werden wie folgt gefasst:

- „a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben
ca. 7 400 bis 34 790 Patientinnen
- b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie
ca. 5 470 bis 24 900 Patientinnen“

4. Die Feststellungen in Nummer „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenios (Wirkstoff: Abemaciclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abemaciclib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.“

5. In Nummer „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten in den Buchstaben „a1)“ und „b1)“ wie folgt gefasst:

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	
Abemaciclib	23 637,40 €
+ Fulvestrant	3 708,90 €
Gesamt	27 346,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nicht-steroidale Aromatasehemmer	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Antiöstrogene	
Fulvestrant	3 708,90 €
Tamoxifen	72,20 €
Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)	
Ribociclib	29 658,81 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Ribociclib + Anastrozol	29 848,90 €
Ribociclib + Letrozol	29 835,25 €



Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Abemaciclib + Anastrozol	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	23 813,84 €

Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Palbociclib	30 196,27 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Palbociclib + Anastrozol	30 386,36 €
Palbociclib + Letrozol	30 372,71 €

Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ribociclib	29 658,81 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	33 653,01 €

Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Palbociclib	4 113,06 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	34 190,47 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	
Abemaciclib	23 637,40 €
+ Fulvestrant	3 708,90 €
Gesamt	27 346,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Antiöstrogene	
Fulvestrant	3 708,90 €
Tamoxifen	72,20 €
Nicht-steroidale Aromatasehemmer	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Steroidale Aromatasehemmer	
Exemestan	425,37 €
Everolimus in Kombination mit Exemestan	
Everolimus	8 907,10 €
+ Exemestan	425,37 €
Gesamt	9 332,47 €



Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Ribociclib	29 658,81 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Ribociclib + Anastrozol	29 848,90 €
Ribociclib + Letrozol	29 835,25 €

Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Abemaciclib + Anastrozol	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	23 813,84 €

Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Palbociclib	30 196,27 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Palbociclib + Anastrozol	30 386,36 €
Palbociclib + Letrozol	30 372,71 €

Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ribociclib	29 658,81 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	33 653,01 €

Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Palbociclib	4 113,06 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	34 190,47 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Abemaciclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Abemaciclib
- **Handelsname:** Verzenios
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-754)

Modul 1

(pdf 297,52 kB)

Modul 2

(pdf 311,74 kB)

Modul 3

(pdf 1,29 MB)

Modul 4B

(pdf 5,00 MB)

Modul 4B Anhang 4-G

(pdf 45,09 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 9,40 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Abemaciclib (Verzenios)

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

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

A1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:

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

B1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

- Tamoxifen
oder
- Anastrozol
oder
- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2 oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Stand der Information: September 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 4,55 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Abemaciclib - 2021-12-01-D-754*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.11.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.11.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Abemaciclib (D-754)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	22.03.2022
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	11.03.2022
Pfizer Pharma GmbH	17.03.2022
Roche Pharma AG	21.03.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.03.2022
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH	22.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (verfristet)	23.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Herr Görgen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Prof. Dr. Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Langer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Stoffregen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Herr Seifert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Kauffmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Keller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Luig	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Mißbach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Gau	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Pfitzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH						
Frau Dr. Herrmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frau Dr. Hofstetter-Springauf	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*						
Herr Prof. Dr. Tesch	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®), 2021-12-01-D-754
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.03.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Abemaciclib (Verzenios®). Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Abemaciclib (Verzenios®) (1) nehmen wir als Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden kurz „Lilly“) nachfolgend zu der Nutzenbewertung des IQWiG (2) Stellung.</p> <p><u>Grundlage der erneuten Nutzenbewertung:</u></p> <p>Grundlage des zum 01.12.2021 vorgelegten Nutzendossiers ist die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in Folge des befristeten G-BA Beschlusses vom 03.09.2020 für die Teilpopulationen</p> <ul style="list-style-type: none">a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten habenb1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie. <p>Im damaligen Beschluss vom 03.09.2020 führte der G-BA aus, dass „<i>die Studienergebnisse aus der finalen Auswertung zu der derzeit laufenden Studie MONARCH plus zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1</i>“ darzustellen sind und „<i>eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden“</i> soll (3).</p> <p>Mit dem im Dezember eingereichten Nutzendossier kommt Lilly den Auflagen der Befristung in allen Punkten und vollumfänglich nach. Es wurden im Dossier erneut, wie vom G-BA gefordert, die Daten für den finalen Datenschnitt der Studie MONARCH-2 (kurz: M2) vorgelegt und zusätzlich weitere bewertungsrelevante Daten dargestellt, inklusive der Daten für die Studie MONARCH-plus (kurz: M+) sowie die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien M2 und M+. Auch der englischsprachige Studienbericht des bewertungsrelevanten, für die finale Analyse des primären Endpunkts maßgeblichen Datenschnitts vom 18.05.2020 für die Studie M+ wurde dem G-BA vorgelegt.</p> <p>Aus Sicht von Lilly liefert die Studie M2 die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden AWG für den hiesigen Versorgungskontext. Die Resultate der Studie M+ sind jedoch in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar. Beobachtete Unterschiede zwischen den beiden Studien stellen die Durchführbarkeit einer meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien nicht grundsätzlich infrage. Dieser Einschätzung folgt auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung.</p> <p>Die Daten der Studie M+ untermauern die im letzten Verfahren (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-531 (3, 4)) getroffenen Aussagen basierend auf den Daten der Studie M2: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant weist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Fulvestrant eine hohe Wirksamkeit auf. Beobachtete unerwünschte Ereignisse sind in der Regel transient und überwiegend gut behandelbar und haben keinen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Unsicherheit in der Bewertung der zuletzt vorgelegten</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse, die die Befristung des Beschlusses im Jahr 2020 begründete, ist aus Sicht von Lilly somit vollumfänglich ausgeräumt.</p> <p><u>Allgemeine Anmerkung zur IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG geht für die Teilpopulation A1 für Abemaciclib von einem nicht belegten Zusatznutzen aus, würdigt damit aber gleichzeitig die positiven Effekte von Abemaciclib im Gesamtüberleben in Teilpopulation A1. Für die Teilpopulation B1 bestätigt das IQWiG erneut den Zusatznutzen von Abemaciclib. Das IQWiG stellt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen mit viszerale Metastasen fest, für Patientinnen mit nicht-viszerale Metastasen geht das IQWiG von einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen aus (2). Dabei lässt das IQWiG allerdings weitere positive Effekte insbesondere in den patientenrelevanten Endpunkten zur Lebensqualität und Symptomatik, die den unerwünschten Ereignissen gegenüberstehen, unberücksichtigt.</p> <p>Lilly kann die Bewertung des IQWiG daher nur eingeschränkt nachvollziehen und wird auf folgende Aspekte näher eingehen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib bei bereits in der Nutzenbewertung akzeptierten patientenrelevanten Endpunkten zur Lebensqualität und Symptomatik (<i>EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)</i>) in beiden Teilpopulationen• Aufteilung der Teilpopulation B1 nach Art der Erkrankung bei der Ableitung des Zusatznutzens• Ableitung des Zusatznutzens in Teilpopulation A1	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib bei den patientenrelevanten Endpunkten <i>Zeit bis zur nächsten Chemotherapie (TTNC)</i> sowie <i>PFS</i> in beiden Teilpopulationen • Übergewichtung der Nachteile durch unerwünschte Ereignisse in beiden Teilpopulationen <p><u>Zusammenfassung zum Zusatznutzen von Abemaciclib:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der oben benannten Aspekte, die im Folgenden ausführlich erläutert werden, ergibt sich aus Sicht von Lilly unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie sowie der Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl in der Teilpopulation A1 als auch in der Teilpopulation B1 ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur ZVT Fulvestrant. Diese Vorteile werden durch Nachteile hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht gemindert. Denn es handelt sich bei den mittlerweile bekannten unerwünschten Ereignissen in der Regel um vorübergehende Ereignisse, die gut in den Griff zu bekommen sind und die keinen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Vielmehr zeigen sich sowohl in der patientenberichteten Symptomatik als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante, bedeutsame Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant, die den Wert der gewonnen Überlebenszeit für beide Teilpopulationen unterstreichen.</p>	<p>Zur Gesamtbewertung der Teilpopulation a1:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation a1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) sind nicht sinnvoll interpretierbar und werden für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen), liegen keine sinnvoll interpretierbaren und damit keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhoe, Neutropenie und Anämie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.</p> <p>Zur Gesamtbewertung der Teilpopulation b1:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.</p> <p>Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) in der Endpunktkategorie Morbidität sind nicht sinnvoll interpretierbar. Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhoe und Neutropenie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.36f und S.51	<p><u>1) Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib bei bereits in vorherigen Nutzenbewertungen akzeptierten patientenrelevanten Endpunkten zur Lebensqualität und Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS) in beiden Teilpopulationen</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG lässt positive Effekte insbesondere in den patientenrelevanten Endpunkten zu Lebensqualität und Symptomatik in der Nutzenbewertung unberücksichtigt. Aus Sicht des IQWiG sind „die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität [...] nicht verwertbar.“</p> <p>Dies begründet das IQWiG mit der Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte, die „nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit abdeckt. Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei nur um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Zum anderen ergibt sich aus den deutlichen Unterschieden der Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass die vorliegenden Auswertungen ohne weitere Informationen nicht interpretierbar</p>	<p>Zur Symptomatik in den Teilpopulationen a1 und b1:</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plus-Studie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor.</p> <p>Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>sind. Denn eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte ist im länger beobachteten Interventionsarm (Behandlung mit Abemaciclib) potenziell schwerer zu erreichen“ (2).</i></p> <p>Sowohl mit der M2 als auch mit der M+ liegen qualitativ hochwertige, nach aktuellen Standards durchgeführte und bei Experten angesehene Phase-III-Studien für Abemaciclib vor. Die im Studienprotokoll beider Studien festgelegten Nachbeobachtungsdauern für die Erhebung der verschiedenen Endpunkte orientieren sich an den regulatorischen Vorgaben zur Studienplanung und werden regelhaft für onkologische Studien gewählt. Sie begründen sich in der regulatorischen Fragestellung, die Effekte unter Therapie zu untersuchen. Eine längere Nachbeobachtung für ausgewählte Endpunkte, besonders bei patientenberichteten Endpunkten, zur Beantwortung darüberhinausgehender Fragestellungen kann insbesondere bei onkologischen Studien problematisch sein (5).</p> <p>Die Situation hinsichtlich der Beobachtungszeiten in den Studien M2 und M+ ist keine neue. Auch im Rahmen der letzten Nutzenbewertungsverfahren wurde dieser Punkt vom IQWiG angeführt (4), allerdings ohne die Relevanz der dargestellten Analysen in Frage zu stellen. Die Ergebnisse wurden trotzdem zur Ableitung eines Zusatznutzens sowohl vom IQWiG herangezogen als auch vom G-BA in seinem Beschluss akzeptiert. Für Lilly ist daher eine Abweichung von der bewährten Methodik für die Analyse der</p>	<p>im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.</p> <p>Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 und EQ-5D VAS nicht nachvollziehbar.</p> <p>Lilly folgte im vorgelegten Nutzendossier der in den beiden vorherigen Bewertungen (Vorgangsnummern 2018-11-01-D-401 und 2020-03-15-D-531) gewählten und bereits in beiden Fällen vom G-BA in seinem Beschluss akzeptierten Darstellung über die „dauerhafte Verschlechterung“, auch um eine Konsistenz zwischen den Verfahren und eine Vergleichbarkeit über alle Verfahren sicherzustellen.</p> <p>Für den EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 ist eine dauerhafte Verschlechterung definiert als Reduktion (Funktionsskalen) bzw. Anstieg (Symptomskalen) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus, für den EQ-5D VAS als Reduktion um mindestens 7 (bzw. 10 oder 15) mm. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die Analysen umfassten auch die Daten, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen beobachtet wurden.</p> <p>Die Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität und Symptomatik ist gerade im palliativen Setting besonders aussagekräftig, da gerade in dieser Situation die Verzögerung der Verschlechterung einen hohen Stellenwert hat. Diese Art der Darstellung wird für Tumore im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - wie sie in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet werden - empfohlen (6). Um den Einfluss einer</p>	<p>Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in den Teilpopulationen a1 und b1:</p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor.</p> <p>Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie auf den Gesundheitszustand, die Symptomatik und die Lebensqualität von Patientinnen einzuordnen, ist die Betrachtung der dauerhaften Verschlechterung auch deshalb relevant, weil hierbei die Dynamik im Verlauf der Therapie in den Vordergrund rückt. Einige Symptome treten früh im Therapieverlauf auf, sind aber gut und schnell behandelbar. Andere, die auch im späteren Verlauf auftreten, können andererseits als belastend empfunden werden. Der Endpunkt bildet somit auch die Behandelbarkeit und somit den Einfluss von Symptomen über den Therapieverlauf ab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es liegen aus den oben genannten Gründen verwertbare Daten zur Lebensqualität und Symptomatik (Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) für die Ableitung des Zusatznutzens für beide Teilpopulation vor.</p> <p>Basierend auf diesen Daten ergeben sich positive Effekte für Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT Fulvestrant, die den unerwünschten Ereignissen gegenüberstehen (vgl. auch Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1.4 bis 4.3.1.3.1.6 (7) bzw. IQWiG Nutzenbewertung Anhang B.4 (2)) und einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib in beiden Teilpopulationen begründen:</p> <p><u>Teilpopulation A1:</u></p>	<p>zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.</p> <p>Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Zur Lebensqualität in den Teilpopulationen a1 und b1:</p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor.</p> <p>Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>EORTC-QLQ-C30:</i> Basierend auf der Meta-Analyse der M2 und M+ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskala Verstopfung (HR [95%-KI]: 0,545 [0,342;0,869], p=0,0108) • Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,572 [0,388;0,843], p=0,0048) • Symptomskala Schmerz (HR [95%-KI]: 0,660 [0,459;0,950], p=0,0252) <p>und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskala soziale Funktion (HR [95%-KI]: 0,565 [0,402;0,796], p=0,0011). <p>Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigte sich lediglich in einer Skala (Diarrhoe: HR [95%-KI]: 2,301 [1,358;3,899], p=0,0020).</p> <p><i>EQ-5D VAS:</i> Basierend auf den Ergebnissen der M2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (HR [95%-KI]: 0,580 [0,40;0,85], p=0,0042); Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (HR [95%-KI]: 0,58 [0,39;0,85], p=0,0051); Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR</p>	<p>erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.</p> <p>Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[95%-KI]: 0,48 [0,30;0,78], p=0,0025). Der Endpunkt wurde in der M+ nicht erhoben.</p> <p>EORTC-QLQ-BR23: Basierend auf den Ergebnissen der M2 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome im Armbereich (HR [95%-KI]: 0,483 [0,332;0,701], p<0,001) und • Symptome im Brustbereich (HR [95%-KI]: 0,501 [0,278;0,904], p=0,020). <p>Der Endpunkt wurde in der M+ nicht erhoben.</p> <p><u>Teilpopulation B1:</u></p> <p>EORTC-QLQ-C30: Basierend auf der Meta-Analyse der M2 und M+ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskala Fatigue (HR [95%-KI]: 0,664 [0,457;0,964], p=0,0314) • Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,511 [0,303;0,861], p=0,0116) und • Symptomskala Schmerz (HR [95%-KI]: 0,450 [0,283;0,715], p=0,0007) 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skala Globaler Gesundheitsstatus (HR [95%-KI]: 0,615 [0,403;0,936], p=0,0234) • Funktionsskala Emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,532 [0,318;0,889], p=0,0160) und • Funktionsskala körperliche Funktion (HR [95%-KI]: 0,497 [0,305;0,809], p=0,0050). 	
S.71f	<p><u>2) Aufteilung der Teilpopulation B1 nach Art der Erkrankung bei der Ableitung des Zusatznutzen</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) liegt für Teilpopulation B1 auf Ebene der Meta-Analyse eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Art der Erkrankung vor. Das IQWiG zieht diese als Grundlage heran, eine nach Art der Erkrankung getrennte Ableitung des Zusatznutzens in der Teilpopulation B1 vorzunehmen. Dieses Vorgehen ist für Lilly aus verschiedenen methodischen und medizinischen Gründen nicht nachvollziehbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der meta-analytischen Betrachtung der Studien zeigte sich keine konsistente Effektmodifikation für die Art der Erkrankung: 	<p>Zum Gesamtüberleben in der Teilpopulation b1:</p> <p>Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p>Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ für das Gesamtüberleben vor. Demnach</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Art der Erkrankung liegt lediglich für den Endpunkt OS in der Teilpopulation B1 vor. Eine solche statistisch signifikante Interaktion ist für die anderen Endpunkte sowohl für Teilpopulation B1 als auch für Teilpopulation A1 nicht zu beobachten. - Für Teilpopulation A1 zeigen sich vielmehr in der Subgruppenanalysen nach Art der Erkrankung für den Endpunkt OS einheitliche, gleichgerichtete Effekte (viszerale Metastasen: HR [95%-KI]: 0,790 [0,566;1,102], p=0,165; nicht-viszerale Metastasen: HR [95%-KI]: 0,807 [0,491;1,326], p=0,397). Die HRs unterscheiden sich hierbei nur minimal. - Für den Endpunkt PFS als primärem Endpunkt beider Studien ergibt sich in Teilpopulation B1 keine Effektmodifikation für die Art der Erkrankung (p=0,1586) und es zeigen sich über beide Subgruppen hinweg statistisch signifikante, gleichgerichtete, positive Effekte für Abemaciclib (viszerale Metastasen: HR [95%-KI]: 0,371 [0,250;0,549], p<0,001; nicht-viszerale Metastasen: HR [95%-KI]: 0,585 [0,355;0,962], p=0,0347). - Die Studie M2 liefert die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden AWG für den hiesigen Versorgungskontext. Wie auch das IQWiG anmerkt, lag basierend 	<p>ergibt sich für Patientinnen mit viszeralen Metastasen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wird die für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „viszerale Metastasen“ und „nicht viszerale Metastasen“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf den Ergebnissen der Studie M2 allein kein statistisch signifikanter Interaktionstest für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Subgruppe Art der Erkrankung vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studien M2 und M+ sind in ihrer Studienplanung nicht darauf ausgelegt, tatsächliche Effektmodifikationen innerhalb der vom G-BA definierten Teilpopulationen zu identifizieren: <ul style="list-style-type: none"> - In den ITT-Populationen beider Studien zeigte sich keine signifikante Interaktion für das Subgruppenmerkmal Art der Erkrankung (M2: $p = 0,424$; M+: $p=0,180$). - Eine separate Bewertung für Patientinnen mit nicht-viszerale Metastasen auf Basis eines statistisch signifikanten Interaktionstests erscheint aufgrund der zum einen sehr niedrigen Zahl von Patientinnen in dieser Subgruppe ($n=9$) in der Studie M+, zum anderen aufgrund der wenigen Ereignissen für den Endpunkt OS in dieser kleinen Subgruppe ($n=1$) in der Studie M+ nicht angemessen. • Es fehlt eine medizinische Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation des beobachteten signifikanten Interaktionstests zu gewährleisten: <ul style="list-style-type: none"> - Es gibt keine nachvollziehbare biologische Rationale, warum die Gabe von CDK4/6-Inhibitoren bei Patientinnen mit 	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fortgeschrittenem Mammakarzinom mit nicht viszerale Metastasen eine geringere Wirkung zeigen sollte. Die medizinischen Fachgesellschaften haben sich daher in der Vergangenheit wiederholt gegen eine derartige Einteilung in der Nutzenbewertung ausgesprochen (8-10).</p> <ul style="list-style-type: none">- Die relevanten Therapieleitlinien empfehlen Therapieoptionen unabhängig vom Vorliegen einer viszerale oder nicht-viszerale Erkrankung und unterscheiden nicht zwischen beiden Subgruppen (11). <p>Zusätzlich lässt das IQWiG wesentliche Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten unberücksichtigt (siehe auch Punkt 1 oben). Dadurch ergibt sich ein unvollständiges Bild für die Ableitung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Teilpopulation B1.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist mit hinreichend hoher Sicherheit von vergleichbaren Therapieeffekten in der Subgruppe der Patienten mit viszerale Metastasierung gegenüber jener mit nicht-viszerale Metastasierung auszugehen und die Ableitung des Zusatznutzens für Teilpopulation B1 ohne Einschränkung auf das Subgruppenmerkmal Art der Erkrankung valide.</p> <p>Zusätzlich sind bei der Ableitung des Zusatznutzens die patientenrelevanten Endpunkte zur Lebensqualität und Symptomatik zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basierend auf diesen Daten ergeben sich positive Effekte für Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT Fulvestrant, die den unerwünschten Ereignissen gegenüberstehen (vgl. Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1.4 bis 4.3.1.3.1.6 (7) bzw. IQWiG Nutzenbewertung Anhang B.4 (2)) und gemeinsam mit den positiven Effekten im OS einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib in Teilpopulation B1 begründen:</p> <p>Gesamtüberleben: Basierend auf der Meta-Analyse der M2 und M+ für die ITT-Population aus beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,722 [0,587;0,889], p=0,0022). Konsistente Effekte ergeben sich in Teilpopulation B1 (HR [95%-KI]: 0,643 [0,447;0,925]).</p> <p>EORTC-QLQ-C30: Basierend auf der Meta-Analyse der M2 und M+ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskala Fatigue (HR [95%-KI]: 0,664 [0,457;0,964], p=0,0314) • Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,511 [0,303;0,861], p=0,0116) • Symptomskala Schmerz (HR [95%-KI]: 0,450 [0,283;0,715], p=0,0007) <p>und gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Skala Globaler Gesundheitsstatus (HR [95%-KI]: 0,615 [0,403;0,936], p=0,0234) • Funktionsskala Emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,532 [0,318;0,889], p=0,0160) und • Funktionsskala körperliche Funktion (HR [95%-KI]: 0,497 [0,305;0,809], p=0,0050). 	
S. 51f	<p><u>3) Ableitung des Zusatznutzen in Teilpopulation A1</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Lilly nimmt positiv zur Kenntnis, dass das IQWiG in seiner Ableitung des Zusatznutzens für Teilpopulation A1 die positiven Effekte von Abemaciclib im Gesamtüberleben berücksichtigt.</p> <p>Für Teilpopulation A1 zeigte sich in der Meta-Analyse ein numerischer Vorteil zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant, welcher nur knapp statistisch nicht signifikant war. Dass dieser Effekt trotzdem Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens in Teilpopulation A1 hat, bekräftigte auch Lilly im vorgelegten Nutzendossier durch zusätzliche Analysen: auf Basis des Behandlungseffekts der ITT-Populationen beider Studien (HR [95%-KI]: 0,722 [0,587; 0,889]; p = 0,0022) sowie der hierzu konsistenten Effekte in der Teilpopulation A1 (HR [95%-KI]: 0,771 [0,587; 1,012]; p=0,0606), welche sich in einem der ITT-Population nahezu identischen Punktschätzer widerspiegeln, ist in dieser</p>	<p>Zur Gesamtbewertung in der Teilpopulation a1:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation a1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besonderen Datenlage auch für die Teilpopulation A1 von einem Zusatznutzen von Abemaciclib im Endpunkt Gesamtüberleben auszugehen. Dieses Vorgehen bei der Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben kam auch schon in einem vergleichbaren Nutzenbewertungsverfahren im gleichen Indikationsgebiet des Mammakarzinoms zur Anwendung (12).</p> <p>Das IQWiG lässt allerdings auch für Teilpopulation A1 wesentliche Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten unberücksichtigt (siehe auch Punkt 1 oben). Dadurch ergibt sich ein unvollständiges Bild für die Ableitung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Teilpopulation A1.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Ableitung des Zusatznutzens für Teilpopulation A1 sind neben dem Gesamtüberleben auch die patientenrelevanten Endpunkte zur Lebensqualität und Symptomatik zu berücksichtigen. Basierend auf diesen Daten ergeben sich positive Effekte für Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT Fulvestrant, die den unerwünschten Ereignissen gegenüberstehen (vgl. Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1.4 bis 4.3.1.3.1.6 (7) bzw. IQWiG Nutzenbewertung Anhang B.4 (2)) und gemeinsam mit den positiven Effekten im OS einen</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) sind nicht sinnvoll interpretierbar und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionskalen), liegen keine sinnvoll interpretierbaren und damit keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib in Teilpopulation A1 begründen:</p> <p>Gesamtüberleben: Basierend auf der Meta-Analyse der M2 und M+ für die ITT-Population aus beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,722 [0,587;0,889], p=0,0022). Konsistente Effekte ergeben sich in Teilpopulation A1 (HR [95%-KI]: 0,771 [0,587; 1,012]).</p> <p>EORTC-QLQ-C30: Basierend auf der Meta-Analyse der M2 und M+ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskala Verstopfung (HR [95%-KI]: 0,545 [0,342;0,869], p=0,0108) • Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,572 [0,388;0,843], p=0,0048) • Symptomskala Schmerz (HR [95%-KI]: 0,660 [0,459;0,950], p=0,0252) <p>und gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskala soziale Funktion (HR [95%-KI]: 0,565 [0,402;0,796], p=0,0011). 	<p>für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhoe, Neutropenie und Anämie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigte sich lediglich in der Skala Diarrhoe (HR [95%-KI]: 2,301 [1,358;3,899], p=0,0020).</p> <p>EQ-5D VAS: Basierend auf den Ergebnissen der M2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (HR [95%-KI]: 0,580 [0,40;0,85], p=0,0042); Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (HR [95%-KI]: 0,58 [0,39;0,85], p=0,0051); Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30;0,78], p=0,0025). Der Endpunkt wurde in der M+ nicht erhoben.</p> <p>EORTC-QLQ-BR23: Basierend auf den Ergebnissen der M2 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant in der Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome im Armbereich (HR [95%-KI]: 0,483 [0,332;0,701], p<0,001) und • Symptome im Brustbereich (HR [95%-KI]: 0,501 [0,278;0,904], p=0,020). <p>Der Endpunkt wurde in der M+ nicht erhoben.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.34	<p><u>4) Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib bei patientenrelevanten Endpunkten Zeit bis zur nächsten Chemotherapie (TTNC) sowie PFS in beiden Teilpopulationen</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Weitere signifikant positive Endpunkte - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und Progressionsfreies Überleben (PFS) – wurden vom IQWiG in der Nutzenbewertung wiederholt nicht berücksichtigt. Dieses ist insbesondere bedauerlich, da es sich hier um besondere patientenrelevante und klinisch bedeutsame Endpunkte handelt.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</u></p> <p>Aufgrund der Vermeidung bzw. des Hinauszögerns von belastenden und vielfältigen, teils auch irreversiblen Nebenwirkungen wie z. B. eine durch Anthrazykline bedingte Kardiotoxizität, ist gerade die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als patientenrelevant anzusehen. Auch der G-BA sieht in der Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie aus diesem Grund grundsätzlich eine Patientenrelevanz, da in der frühen Phase der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung der Übergang von einer nebenwirkungsärmeren Therapie (z. B. endokrinen</p>	<p>Zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TTNC)“:</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 2-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevante Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie) zu einer erstmaligen, mit bekannten Nebenwirkungen assoziierten Therapie (z. B. Chemotherapie) von Relevanz sein (13).</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich beim metastasierten Mammakarzinom wie bereits in Modul 4, Abschnitt 4.3.5.2. ausführlich dargelegt (7) um einen patientenrelevanten Endpunkt, da eine Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und Lebensqualität assoziiert ist und damit unmittelbare Bedeutung für die Patientinnen hat (14, 15). Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom hat eine Krankheitsprogression in der klinischen Versorgung unmittelbare Konsequenzen im Sinne von zwingenden Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, wie z. B. eine Umstellung der Therapie mit neuen unerwünschten Ereignissen und die Veränderung des Lebensrhythmus, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und somit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität entgegenzuwirken.</p> <p>Das PFS hat auch aus Perspektive der Patientinnen eine wesentliche Bedeutung. In einer Patientenpräferenzstudie bewerteten Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS als das nach dem Gesamtüberleben und Gesundheitszustand dritt wichtigste Behandlungsergebnis (16). Dieses ist nachvollziehbar, da jeder Progress</p>	<p>die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.</p> <p>Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.</p> <p>Zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“: Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachweislich zu einer Reduktion der Lebensqualität, Angst und Depression führt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und das Progressionsfreie Überleben (PFS) sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da es sich um patientenrelevante und klinisch bedeutsame Endpunkte handelt. Daraus ergeben sich folgende positiven Effekte für Abemaciclib:</p> <p><u>Teilpopulation A1:</u></p> <p>PFS: Basierend auf der Meta-Analyse der M2 und M+ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,604 [0,488;0,748], p<0,0001).</p> <p>TTNC: Basierend auf den Ergebnissen der M2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,730 [0,562;0,947], p=0,0175). Der Endpunkt wurde in der M+ nicht erhoben.</p> <p><u>Teilpopulation B2:</u></p>	<p>Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PFS: Basierend auf der Meta-Analyse der M2 und M+ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,455 [0,336;0,617], p<0,0001).</p> <p>TTNC: Basierend auf den Ergebnissen der M2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,497 [0,356;0,694], p<0,0001). Der Endpunkt wurde in der M+ nicht erhoben.</p>	<p>Für die erneute Nutzenbewertung liegen jedoch keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 und zum EQ-5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.47, S.51, S.62, S.69, S.78	<p><u>5) Übergewichtung der Nachteile durch unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Entsprechend der Vorlage für Modul 4 wurden neben Analysen zu den Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse (UE) auch diejenigen zu UE von Interesse und eine umfangreiche Analyse der UEs nach SOC und PT vorgelegt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Studie M+ sowie eine Übersicht der Interaktionstests auf Ebene der Meta-Analyse werden im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zur Verfügung gestellt (siehe Anhang). Auf die Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen zu UEs nach SOC und PT für die Studie M+ wird verzichtet, da nur in drei Fällen eine signifikante Interaktion für das Subgruppenmerkmal Land beobachtet wurde und 85% der Patientinnen aus China stammt.</p> <p>Für die Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse wurde im Dossier ein geringerer Nutzen von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT Fulvestrant abgeleitet, der den zuvor bereits benannten positiven Effekten im Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität gegenübersteht.</p> <p>Eine weitere oder zusätzliche Ableitung eines Zusatznutzens oder Schadens aus den speziellen einzelnen UE würde in keiner Änderung des grundsätzlich aus den UE resultierenden Sachverhaltes resultieren. In der Gesamtschau müssen die UE zwar betrachtet werden, können aber für Abemaciclib überwiegend als transient und durch Dosisreduktion behandelbar eingestuft</p>	<p>Aus der Gesamtbewertung in der Teilpopulation a1:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation a1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) sind nicht sinnvoll interpretierbar und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. Zudem gibt es mit Abemaciclib und dem damit verbundenen Management unerwünschter Ereignisse unter den Behandlern langjährige Erfahrung und durch die im Nutzendossier vorgelegten Daten ergeben sich keine neuen Sicherheitssignale.</p> <p>Das IQWiG lässt zudem wesentliche Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten unberücksichtigt (siehe auch Punkt 1 oben), die den unerwünschten Ereignissen gegenüberstehen. Dadurch ergibt sich ein unvollständiges Bild für die Ableitung des Zusatznutzens von Abemaciclib.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Ableitung des Zusatznutzens sind neben den UEs auch die patientenrelevanten Endpunkte zur Lebensqualität und Symptomatik zu berücksichtigen. Basierend auf diesen Daten ergeben sich positive Effekte für Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT Fulvestrant, die den unerwünschten Ereignissen gegenüberstehen (vgl. Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1.4 bis 4.3.1.3.1.6 (7) bzw. IQWiG Nutzenbewertung Anhang B.4 (2)) und gemeinsam mit den positiven Effekten im OS einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib begründen (siehe auch Punkt 1 oben).</p> <p>Die vorgelegten Daten der Studien zeigen, dass die UE unter Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu einer Behandlung mit Fulvestrant allein nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führten. Vielmehr zeigen sich sowohl in der patientenberichteten Symptomatik als auch in der gesundheitsbezogenen</p>	<p>den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionskalen), liegen keine sinnvoll interpretierbaren und damit keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhoe, Neutropenie und Anämie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität statistisch signifikante, bedeutsame Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.</p>	<p>Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.</p> <p>Aus der Gesamtbewertung in der Teilpopulation b1:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) in der Endpunktkategorie Morbidität sind nicht sinnvoll interpretierbar. Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Diarrhoe und Neutropenie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2-fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland, B. V. (2022). Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1304 (A21-153). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5295/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-754.pdf
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 03. September. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_BAnz.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 927 (A20-32). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3609/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-531.pdf.
5. Unkel, S., M. Amiri, N. Benda, J. Beyersmann, D. Knoerzer, K. Kupas, F. Langer, F. Leverkus, A. Loos, C. Ose, T. Proctor, C. Schmoor, C. Schwenke, G. Skipka, K. Unnebrink, F. Voss and T. Friede (2019). "On estimands and the analysis of adverse events in the presence of varying follow-up times within the benefit assessment of therapies." *Pharm Stat* **18**(2): 166-183.
6. Anota, A., Z. Hamidou, S. Paget-Bailly, B. Chibaudel, C. Bascoul-Mollevi, P. Auquier, V. Westeel, F. Fiteni, C. Borg and F. Bonnetain (2015). "Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization?" *Qual Life Res* **24**(1): 5-18.
7. Lilly Deutschland GmbH (2021). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 4B. Stand: 30.11.2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5286/2021_11_30_Modul4B_Abemaciclib.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Pertuzumab) vom 18. Februar 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7928/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_ZD.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019). Stellungnahme der DGHO zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V, Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) veröffentlicht am 1. Februar 2019 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-401, IQWiG Bericht Nr. 719). 22. Februar 2019. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/abemaciclib/abemaciclib-fulvestrant-dgho-stellungnahme-20190222.pdf>.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Wirkstoff Abemaciclib). https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-410/2019-03-11_Wortprotokoll_Abemaciclib-Kombi-Aromatasehemmer_D-400.pdf.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (2021). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). 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 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) vom 20. August 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 03. September 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf.
14. Muller, V., N. Nabieva, L. Haberle, F. A. Taran, A. D. Hartkopf, B. Volz, F. Overkamp, A. L. Brandl, H. C. Kolberg, P. Hadji, H. Tesch, J. Ettl, M. P. Lux, D. Luftner, E. Belleville, P. A. Fasching, W. Janni, M. W. Beckmann, P. Wimberger, C. Hielscher, T. N. Fehm, S. Y. Brucker, D. Wallwiener, A. Schneeweiss and M. Wallwiener (2018). "Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry." *Breast* **37**: 154-160.
15. Marschner, N., S. Zacharias, F. Lordick, S. Hegewisch-Becker, U. Martens, A. Welt, V. Hagen, W. Gleiber, S. Bohnet, L. Kruggel, S. Dille, A. Nusch, S. Dorfel, T. Decker and M. Janicke (2020). "Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer." *JAMA Netw Open* **3**(3): e200643.
16. Schell, N. and M. Wetzel (2018). Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie.

5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	11. März 2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®)
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i> <i>Lützowstraße 107</i> <i>10785 Berlin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Hintergrund</u></p> <p>Am 01. März 2022 wurde auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zum Einsatz des Präparates Abemaciclib (Verzenios®) der Lilly Deutschland GmbH in folgendem Anwendungsgebiet veröffentlicht: <i>„Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.“</i></p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgte im Rahmen einer Neubewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant als Monotherapie nach Fristablauf einer diesbezüglichen, vorangegangenen Nutzenbewertung des G-BA und bezog sich ausschließlich auf die folgenden Teilpopulationen:</p> <p>A1) postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie B1) postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben</p> <p>Für beide Teilpopulationen leitet der pU in seinem Nutzendossier einen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) ab. Grundlage</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>hierfür sind die diesbezüglichen Ergebnisse einer Meta-Analyse der beiden nutzenbewertungsrelevanten und im Dossier dargestellten Studien MONARCH 2 und MONARCH plus, zum einen für die ITT Population und zum anderen für die zur Bewertung stehenden Teilpopulationen A1 und B1:</p> <table border="1" data-bbox="165 592 1099 975"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="165 592 1099 643">Gesamtüberleben (OS)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="165 643 333 767">Analyse-Population</th> <th data-bbox="333 643 902 767">Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemacilib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant</th> <th data-bbox="902 643 1099 767">Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 767 333 818">ITT</td> <td data-bbox="333 767 902 818">HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022</td> <td data-bbox="902 767 1099 871" rowspan="2">Hinweis, beträchtlich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 818 333 871">A1</td> <td data-bbox="333 818 902 871">HR: 0,771 [0,587;1,012], 0,0606</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 871 333 922">ITT</td> <td data-bbox="333 871 902 922">HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022</td> <td data-bbox="902 871 1099 975" rowspan="2">Beleg, erheblich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 922 333 975">B1</td> <td data-bbox="333 922 902 975">HR: 0,643 [0,447;0,925], 0,0173</td> </tr> </tbody> </table> <p>Obwohl für die Teilpopulation A1 das 95%-Konfidenzintervall die Signifikanzschwelle knapp überschreitet, fordert der pU auch für diese Population einen Zusatznutzen und begründet dies wie folgt. Aufgrund der konsistenten Behandlungseffekte der ITT-Population zu den betrachteten Teilpopulationen A1 und B1 (nahezu identische Punktschätzer), lasse sich der beobachtete Behandlungseffekt der ITT-Population auf die bewertungsrelevanten Teilpopulationen übertragen und daher könnten die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Meta-Analyse zur Gesamtbewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Überdies sei der gezeigte Überlebensvorteil gemäß</p>	Gesamtüberleben (OS)			Analyse-Population	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemacilib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Zusatznutzen	ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	Hinweis, beträchtlich	A1	HR: 0,771 [0,587;1,012], 0,0606	ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	Beleg, erheblich	B1	HR: 0,643 [0,447;0,925], 0,0173	
Gesamtüberleben (OS)																	
Analyse-Population	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemacilib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Zusatznutzen															
ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	Hinweis, beträchtlich															
A1	HR: 0,771 [0,587;1,012], 0,0606																
ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	Beleg, erheblich															
B1	HR: 0,643 [0,447;0,925], 0,0173																

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung eines therapierelevanten Nutzens zu bewerten.</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Nutzenbewertung der Argumentation des pU zur Ableitung des Zusatznutzens bezüglich des Gesamtüberlebens nicht. Für die Teilpopulation A1 wird aufgrund der verfehlten statistischen Signifikanz kein Zusatznutzen zuerkannt. Eine Berücksichtigung der Ergebnisse der ITT-Population im Sinne einer Übertragbarkeit auf die A1 Teilpopulation, wie vom pU gefordert, erfolgt dementsprechend nicht.</p> <p>Für die Teilpopulation B1 verfährt das IQWiG in gleicher Weise, nimmt allerdings hier noch eine weitere Unterteilung der Population in Patientinnen mit viszeralen und nicht-viszeralen Metastasen vor, da es hier eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal sieht. Daraus ergibt sich aus Sicht des IQWiG für Patientinnen mit viszeralen Metastasen nach wie vor ein Beleg eines – allerdings nur noch beträchtlichen – Zusatznutzens, während für Patientinnen ohne viszerale Metastasen kein Zusatznutzen mehr gesehen wird.</p>	
<p><u>Stellungnahme Sanofi</u></p> <p>Zu Teilpopulation A1)</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die Vorgehensweise des pU zur Ableitung des Zusatznutzens bezüglich des Gesamtüberlebens grundsätzlich plausibel. Die Tatsache, dass der Effekt für den Endpunkt OS sowohl für die ITT Population als auch die erheblich kleinere Teilpopulation A1 nicht nur in die gleiche Richtung weist, sondern auch die zugehörigen Punktschätzer numerisch nahezu identisch sind, ist ein starkes Indiz dafür, dass die verfehlte statistische Signifikanz bei A1 allein auf einen Powerverlust durch die deutliche Verkleinerung der Populationsgröße</p>	<p>”</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. 11 Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zurückzuführen ist. Gestützt wird diese Einschätzung dadurch, dass die Signifikanz des Ergebnisses mit einer oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls von 1,012 nur äußerst knapp verfehlt wird. Daher würden bereits wenige Patienten mit einem positiven Ergebnis ausreichen, dieses Ergebnis in Richtung Signifikanz zu verändern. Dies berücksichtigend erscheint aus Sicht von Sanofi die völlige Aberkennung eines Zusatznutzens bezüglich des Schlüsselpunktes Gesamtüberleben, wie vom IQWiG vorgenommen, bei einer Risikoreduktion von über 20% bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben nicht angemessen. Allenfalls könnte nach Auffassung von Sanofi der vorhandenen Sachlage durch eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens von „beträchtlich“ auf „gering“ Rechnung getragen werden.</p> <p>Zu Teilpopulation B1)</p> <p>Nach Auffassung von Sanofi ist die zusätzliche Aufteilung dieser Teilpopulation auf der Grundlage des Metastasierungstyps (viszeral; nicht-viszeral) als Effektmodifikator nicht sachgerecht. Gemäß einschlägigen Leitlinien (AGO 2021) stellt dieses Kriterium allein keinen ausreichenden Faktor für eine Behandlungsentscheidung dar, sondern erfordert das Auftreten einer viszeralen Krise (Zitat: „<i>Visceral crisis is defined as severe organ dysfunction, as assessed by signs and symptoms, laboratory studies and rapid progression of disease. Visceral crisis is not the mere presence of visceral metastases but implies important organ compromise leading to a clinical indication for the most rapidly efficacious therapy.</i>“). Insofern hat die vom IQWiG vorgenommene zusätzliche Populationsaufteilung wenig klinische Relevanz und sollte aus Sicht von Sanofi zurückgenommen werden.</p>	<p>statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ für das Gesamtüberleben vor. Demnach ergibt sich für Patientinnen mit viszeralen Metastasen ein 16 statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wird die für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „viszerale Metastasen“ und „nicht viszerale Metastasen“ werden dennoch als ein</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet. ”

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

AGO 2021 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V., Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2021, Abschnitt 19 (Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom), S. 10 (2021D 19_Chemotherapie beim met. MaCa_MASTER_final_20210301_inklRef.pdf); abgerufen am 11.03.2022 unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>

5.3 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	17.03.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib/Verzenio
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 01. März 2022 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) Stellung nehmen:</p> <p>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung vom 01.03.2022 der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU), dass der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen sei, nicht und listet dieses nicht in der Liste der patientenrelevanten Endpunkte auf (1, 2).</p> <p>Das PFS, definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, ist in der heutigen Zeit in Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe für den Einsatz im fortgeschrittenen Setting in zunehmendem Maße ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (3). Studien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebses bilden hier keine Ausnahme (4).</p>	<p>”</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECISTKriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Erfassung des Progresses erfolgt üblicherweise mittels bildgebender (radiologischer) Verfahren; die Beurteilung anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (v1.1)-Kriterien (3) ist also nicht immer durch den Patienten selbst spür- oder erfahrbar. Dieser Umstand macht das PFS zu einem Beispiel dafür, warum der Aspekt der Patientenrelevanz nicht alleine an der direkten Wahrnehm- oder Erfahrbarkeit eines Endpunkts für die betroffenen Patienten festgemacht werden darf:</p> <p>Als Parameter des Tumorsprechens (der Tumor wächst nicht mehr oder bildet sich zurück) ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt zum anderen Aufschluss über das Anhalten von Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumorsprechen Einfluss auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patienten unmittelbar.</p> <p>Insbesondere bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs, die in vielen Fällen über lange Zeit relativ symptomfrei und indolent verläuft und bei der die Überlebenszeit der Betroffenen auch nach einem Rezidiv im Vergleich mit anderen Tumorentitäten noch sehr lang sein kann, lässt sich die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts gerade aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren gut erkennen. Die standardisierten und gut etablierten bildgebenden diagnostischen Methoden ermöglichen die frühestmögliche Erkennung eines Rezidivs</p>	<p>zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Für die erneute Nutzenbewertung liegen jedoch keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 und zum EQ-5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>”</p> <p>”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, in dem dieses in der Regel noch nicht klinisch symptomatisch auffällig geworden ist. Denn da es keine „klassische“ Leitsymptomatik gibt, anhand derer ein Progress beim Brustkrebs festgestellt werden könnte, ist es in der Praxis umso wichtiger alle Möglichkeiten zur Früherkennung zu nutzen, um auf Veränderungen möglichst rechtzeitig mit einer Anpassung oder Änderung der Therapiemaßnahmen reagieren zu können. Ein Progress der Erkrankung führt ohne folgende Intervention zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Eine Zunahme der Lungenmetastasen kann zu Dyspnoe führen, eine Zunahme der Lebermetastasen zu Oberbauchbeschwerden oder einem Ausfall der Leberfunktion und eine Zunahme der Knochenmetastasierung zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/oder Immobilisation (5). Der Einsatz einer apparativen Überwachung des Krankheitsprogresses ermöglicht den Patientinnen somit die optimale Chance auf eine bestmögliche weitere Behandlung zur Vermeidung dieser Symptomatik. Der Vorteil, der sich durch diese Vorgehensweise für die Patientinnen ergibt, ist somit sowohl aus klinischer als auch aus individueller Sicht hochrelevant.</p> <p>Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und ihre Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie zuzustimmen. So untersuchte eine Studie mit</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECISTKriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Für die erneute Nutzenbewertung liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und BR23 und zum EQ 5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interviews mit Brustkrebspatientinnen in der Erst- und Zweitlinie die Faktoren, welche zu einer Akzeptanz einer Chemotherapie führten (6). Die Tumorkontrolle war mit 45% der häufigste Grund – dieses noch vor der Aufrechterhaltung der Hoffnung mit 28%.</p> <p>Die Angst vor einem Progress und den direkten wie indirekten Folgen (Therapieumstellung) stellt ebenfalls eine erhebliche Belastung dar, die sich über die mentalen Komponenten direkt auf die Lebensqualität insgesamt auswirkt (7). Diese Belastung kann durch einen möglichst lange bestehenden Befund der Progressfreiheit abgemildert werden. Entsprechend konnte in einer retrospektiven Untersuchung an Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs ein direkter Zusammenhang zwischen einer Progression und klinisch relevanten Symptomatiken und somit auch den Ergebnissen patientenberichteter Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als sehr wahrscheinlich gezeigt werden (8).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus den oben genannten Gründen sollte das PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung zu Abemaciclib anerkannt und bei der Ableitung des Nutzens/Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der in der Metaanalyse radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>„</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); IQWiG-Berichte – Nr. 1304 2022. URL: [A21-153 - Abemaciclib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](https://www.iqwig.de/files/A21-153_-_Abemaciclib_-_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V_-_Version_1.0_(g-ba.de).pdf)
2. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abemaciclib (Verzenio®) Modul 4 B 2022. URL: [2021_11_30_Modul4B_Abemaciclib.pdf \(g-ba.de\)](https://www.lilly.com/de/verzenio/modul4b-abemaciclib.pdf)
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-47.
4. Conde-Estévez D, Tusquets I, Servitja S, Martínez-García M, Salas E, Albanell J. An overview of randomized clinical trials in metastatic breast cancer: variables affecting regulatory drug approval. *Anti-Cancer Drugs*. 2014;25(9):992-7.
5. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Mammakarzinom der Frau Leitlinie Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V; 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
6. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced Breast Cancer Patients' Perceptions of Decision Making for Palliative Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(7):1090-8.
7. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2009;18(12):1273-80.
8. Walker MS, Hasan M, Mi Yim Y, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011;9(1):46.

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 21. März 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Abemaciclib/Verzenio >> (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant)
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>In der Dossierbewertung A21-153, Stand vom 25.02.2022, zu Abemaciclib (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1, 2). Nach der Auffassung von Roche ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patient:innen im untersuchten Anwendungsgebiet stellen eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zentrale Therapieziele dar. Um diese Ziele zu erreichen, ist eine optimale Behandlung der Patient:innen zu jedem Zeitpunkt unabdingbar. Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt (3, 4). 	<p>”</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECISTKriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgt mittels bildgebender Methoden auf Basis der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien (2). - Gerade die systematische Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien durch unabhängige, verblindete Reviewer, aber auch durch den Prüfarzt selbst, ist eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs und entspricht dem klinischen Alltag - Die Verwendung bildgebender Methoden entspricht den Vorgaben der Zulassungsbehörden (5, 6) und entspricht auch den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien (4, 7, 8). So definiert die S3-Leitlinie ausdrücklich die Bildgebung als Steuerungsmaßnahme einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium. Daher wird die robuste Operationalisierung des Endpunktes PFS mittels bildgebender Verfahren und anhand der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien im vorliegenden Fall als adäquat angesehen. Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt, die PFS als relevanten Endpunkt betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen 	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Für die erneute Nutzenbewertung liegen jedoch keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 und zum EQ-5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>”</p> <p>”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können (9–11). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (11).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit für die Patient:innen ergibt sich aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankungen verbunden sind. Eine Progression der Erkrankung bei Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert (12). Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (13), aber auch durch Nebenwirkungen der Folgetherapien. Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Progression wie z.B. eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen stellen eine weitere Belastung für die Patient:innen dar. Dagegen zeigen Studien bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patient:innen (12–15). - Schließlich erachten auch Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiges Therapieziel, das mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden korreliert (16). 	<p>Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECISTKriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Für die erneute Nutzenbewertung liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und BR23 und zum EQ 5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend zeigen die MONARCH-2, MONARCH-plus Studien sowie die durchgeführte Metanalyse in den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A1 (postmenopausal, Erstlinie) und B1 (postmenopausal, Zweitlinie) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant (2):</p> <p>MONARCH-2 A1 von 11,08 auf 16,44 Monate (HR 0,596; 95% KI [0,467; 0,761], p < 0,0001); B1 von 6,84 auf 16,14 Monate (HR 0,476; 95% KI [0,344; 0,659], p < 0,0001)</p> <p>MONARCH-plus A1 von 5,7 auf 11,4 Monate (HR 0,63; 95% KI [0,41; 0,98], p = 0,0382); B1 von 5,6 auf 15,8 Monate (HR 0,34; 95% KI [0,14; 0,79], p = 0,0087)</p> <p>Metaanalyse A1 (HR [95%-KI]: 0,604 [0,488;0,748], p < 0,0001); B1 (HR [95%-KI]: 0,455 [0,336;0,617], p < 0,0001)</p> <p>Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher das PFS als Morbiditätsparameter zu betrachten.</p>	<p>verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der in der Metaanalyse radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Abemaciclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Nichtberücksichtigung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität.</u></p> <p>In der Dossierbewertung A21-153, Stand vom 25.02.2022, zu Abemaciclib (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1, 2).</p> <p>Nach der Auffassung von Roche ist die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgende Therapie wurde aufgrund der damit verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften in den zurückliegenden Verfahren zu CDK-Inhibitoren deutlich dargelegt (siehe z.B. Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Palbociclib) (17).</p> <p>Zusammenfassend zeigt die MONARCH-2 in den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A1 (postmenopausal, Erstlinie) und B1</p>	<p>”</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p> <p>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 2-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung 12 mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevante Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(postmenopausal, Zweitlinie) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A1 von 22,13 auf 25,81 Monate (HR 0,730; 95% KI [0,562;0,947], p = 0,0175); - B1 von 10,52 auf 21,07 Monate (HR 0,497; 95% KI [0,356; 0,694], p < 0,0001) <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Abemaciclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	<p>der Endpunkt für MONARCH 2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert. Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.</p> <p>”</p> <p>”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 2-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevante Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Relevanz sein. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert. Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.</p> <p>”</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) IQWiG-Berichte – Nr. 1304 Auftrag A21-153 Version: 1.0; 2022.
2. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V / Modul 4B: Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie; 2021.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand 2021. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf [aufgerufen am: 21.03.2022].
4. Deutsche Krebsgesellschaft. Onkologie, Leitlinienprogramm Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 - Juni 2021 AWMF-Registernummer: 032-045OL, 2021.
5. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM071590.pdf> [aufgerufen am: 29.04.2019].
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [aufgerufen am: 21.03.2022].
7. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*; 29(8):1634–57, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau: Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [aufgerufen am: 19.06.2020].
9. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol*; 34(24):2925–34, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2518.
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*; 26(8):1547–73, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv249.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g->

ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 06.04.2021].

12. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*; 37:154–60, 2018. doi: 10.1016/j.breast.2017.08.008.
13. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*; 9:46, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-46.
14. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psycho-oncology : journal of the psychological, social and behavioral dimensions of cancer*; 18(12):1273–80, 2009.
15. Thong MSY, Mols F, Coebergh J-WW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*; 3(3):164–73, 2009. doi: 10.1007/s11764-009-0094-1.
16. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 142(3):603–9, 2013. doi: 10.1007/s10549-013-2734-4.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation - über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib: Vom 18.07.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf [aufgerufen am: 21.06.2020].

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Der pU verwendet in der Nutzenbewertung zu Abemaciclib für die Herleitung seines Zusatznutzens für das Gesamtüberleben zwei Studien (MONARCH 2 und MONARCH plus). Die Studienteilnehmer wurden in beiden Studien in Teilpopulationen für die Fragestellung A1 und die Fragestellung B1 aufgeteilt. Für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 wird jeweils eine Teilpopulation der Studien eingeschlossen. Die Ergebnisse des Endpunktes wurden für beide Teilpopulationen dargestellt und es erfolgte im Anschluss eine getrennte Betrachtung. (1)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte in der vorliegenden Situation keine Aufteilung der Studienpopulationen in Teilpopulationen erfolgen. Die Studienpopulationen der Studien MONARCH 2 und MONARCH plus sollten in der Gesamtheit für die Ableitung des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben herangezogen werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Fallzahlschätzung in klinischen Studien stellt sicher, dass angenommene Behandlungseffekte auch mit der entsprechenden</p>	<p>”</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (initiale endokrine Therapie / nach vorangegangener endokriner Therapie im jeweils lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) unterscheiden. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Differenzierung nach den folgenden Patientenpopulationen vorgenommen:</p> <p>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</p> <p>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistischen Power nachgewiesen werden können. Daher geht die Betrachtung von Teilpopulationen einer Studie immer mit einer Reduktion der statistischen Power einher. Die getrennte Betrachtung von Teilpopulationen ist in manchen Fällen unabdingbar, z.B. wenn die Zulassungsbehörde das Anwendungsgebiet entsprechend einschränkt. Wenn auf Basis von verfahrenstechnischen Gründen die Studienpopulation in Teilpopulationen aufgetrennt wird, die jedoch auch aufgrund des vergleichbaren therapeutischen Kontextes (z.B. zVT, Menopausenstatus) auch zusammen betrachtet werden könnten, führt dies zu einer Reduzierung der statistischen Power. Dadurch ist die Chance, einen existierenden Behandlungseffekt mit ausreichender statistischer Signifikanz nachzuweisen, zwangsläufig geringer.</p> <p>Infolgedessen sieht MSD die Beurteilung von statistisch nicht signifikanten Behandlungseffekten in Teilpopulationen im Gesamtkontext der Studien- bzw. Zulassungspopulation als wichtige und hochinformativ Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens an. Dies gilt insbesondere für die primären Endpunkte der jeweiligen Studie. MSD begrüßt es, wenn ein entsprechendes Vorgehen im Rahmen der Nutzenbewertung diskutiert und berücksichtigt werden würde.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1304 Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 25.02.2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5295/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-754.pdf [letzter Zugriff: 14.03.2022]

5.6 Stellungnahme der Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib/Verzenios®
Stellungnahme von	<i>Stemline Therapeutics Switzerland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Abemaciclib (Verzenios®) zugelassen „zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.“ (Lilly Deutschland GmbH 2022).</p> <p>Stemline Therapeutics Switzerland GmbH beabsichtigt, für den Wirkstoff Elecestrant zur „Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, der nach mindestens einer endokrinen Therapie fortgeschritten ist.“ eine Zulassung zu beantragen und diesen anschließend in Verkehr zu bringen.</p> <p>Stemline Therapeutics Switzerland GmbH nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Abemaciclib (Verzenios®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7, Zeile 23 – Seite 8, Zeile 5	<p>Anmerkungen IQWiG</p> <p>„Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des EORTC sowie EQ-5D VAS)“</p> <p>Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ um 10 Punkte (EORTC) bzw. 7, 10 oder 15 Punkte (EQ-5D VAS) ohne nachfolgende Verbesserung.</p> <p>In der vorliegenden Datensituation ergibt sich zum einen das Problem, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit abdeckt (Abbruch der Beobachtung mit dem Behandlungsende). Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei nur um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.</p>	<p>„</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p> <p>Symptomatik</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plusStudie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor. Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum anderen ergibt sich aufgrund deutlicher Unterschiede der Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass die vorliegenden Auswertungen ohne weitere Informationen nicht interpretierbar sind. Um die Daten zu patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können, wären zusätzlich Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten erstmaligen Verschlechterung notwendig.“ (IQWiG 2022)</p> <p>Stellungnahme Stemline Therapeutics Switzerland GmbH</p> <p>Das IQWiG kritisiert unter anderem, dass patientenberichtete Endpunkte (PRO) mit Skalen des EORTC, die EQ-5D VAS wie auch Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) nur bis 30 Tage nach Behandlungsende und nicht bis zum Studienende oder Tod erhoben wurden.</p> <p>Diese Feststellung ist zutreffend. Bei der Einordnung dieses Tatbestands ist aus Sicht von Stemline zu berücksichtigen, dass es im Rahmen von klinischen Studien häufig schwierig ist, dass Patienten die PRO für einen ausreichend langen Zeitraum und einer ausreichenden Vollständigkeit erheben, selbst wenn das</p>	<p>13 Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienprotokoll die Erhebung über einen Progress hinaus oder das Behandlungsende vorsieht.</p> <p>Deshalb sollten aus Sicht von Stemline Endpunkte wie die Skalen des EORTC und die EQ-5D VAS zur Nutzenbewertung herangezogen werden, auch wenn die Erhebung nur bis 30 Tage nach Behandlungsende vorgesehen ist, da so die Symptomatik und Lebensqualität unter Behandlung bewertet werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Keine</p>	<p>nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala)</p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor. Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebstypischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebstypischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. 14 Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>”</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</p> <p>Symptomatik</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plusStudie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor. Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala)</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor. Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die 19 Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>”</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Auftrag: A21-153 Version: 1.0. Stand: 25.02.2022.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5295/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-754.pdf, abgerufen am: 17.03.2022.
2. Lilly Deutschland GmbH 2022. *Fachinformation Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten (Stand: 01/2022).* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022221>, abgerufen am: 02.03.2022.

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese erneute, frühe Nutzenbewertung von Abemaciclib (Verzenio®) in Kombination mit Fulvestrant erfolgt nach Ablauf der im zweiten Verfahren festgelegten Frist von 16 Monaten. Abemaciclib ist zugelassen zur Therapie von Patient*innen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, und für Patient*innen nach vorangegangener endokriner Therapie. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombination mit Fulvestrant. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen und zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutisches Unternehmen</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subpopulationen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Postmenopausal, keine vorherige endokrine Therapie</td> <td>Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen – als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor.</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Postmenopausal, nach vorheriger</td> <td>Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Exemestan + Everolimus, Fulvestrant oder</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> <td>viszerale Metastasen</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> </tr> </tbody> </table>				Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG			ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Postmenopausal, keine vorherige endokrine Therapie	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen – als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor.	beträchtlich	Beleg	-	nicht belegt	Anhaltspunkt	Postmenopausal, nach vorheriger	Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Exemestan + Everolimus, Fulvestrant oder	beträchtlich	Beleg	viszerale Metastasen	beträchtlich	Beleg	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.		
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen			IQWiG																												
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																											
Postmenopausal, keine vorherige endokrine Therapie	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen – als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor.	beträchtlich	Beleg	-	nicht belegt	Anhaltspunkt																											
Postmenopausal, nach vorheriger	Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Exemestan + Everolimus, Fulvestrant oder	beträchtlich	Beleg	viszerale Metastasen	beträchtlich	Beleg																											

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
endokriner Therapie	Tamoxifen - als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor.			nicht-viszerale Metastasen	geringer	Hinweis		
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Datenlage hat sich seit dem letzten Verfahren der frühen Nutzenbewertung kaum geändert. • In der Versorgung findet die Therapieentscheidung zwischen endokriner Monotherapie und der Kombination mit einem CDK4/6 Inhibitor statt. Formal müsste Fulvestrant + Abemaciclib mit den anderen Kombinationen verglichen werden. • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Fulvestrant + Abemaciclib vs Fulvestrant bei den postmenopausalen Patientinnen ist die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie MONARCH-2. • Die Kombination von Fulvestrant + Abemaciclib führte gegenüber Fulvestrant zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und in der Gesamtstudie zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Subgruppenbildung in Erst- vs Zweitlinientherapie führt mehr zu Verwirrung als zur Klärung des Zusatznutzens. • Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. • Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen ist im Abemaciclib-Arm viel höher als im Kontroll-Arm. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib ist die Diarrhoe. Hier ist inzwischen ein differenziertes Nebenwirkungsmanagement etabliert. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). 								

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>CDK4/6 Inhibitoren sind inzwischen Standard in der endokrin-basierten Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms. Bezüglich der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich jetzt auch in MONARCH-2 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib.</p>																	
<p>2. Einleitung und Stand des Wissens</p> <p>Ausgangs- und Datenlage haben sich seit unserer letzten, ausführlichen Stellungnahme nicht grundlegend geändert [1].</p> <p>Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind oral wirksame, selektive Inhibitoren von CDK4 und CDK6. Sie binden an die ATP-Bindungsstelle in den Proteinkinasen und blockieren damit die Phosphorylierung des Rb- (Retinoblastom-)Proteins. Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib hemmen den Cyclin-D-CDK4/6 Komplex in ähnlicher Weise, unterscheiden sich aber in der selektiven Hemmung von CDK4 bzw. CDK6. Das kann zu Unterschieden der Wirksamkeit führen und Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum erklären.</p> <p>Erste Daten wurden nach mittleren Beobachtungsdauern von 1½ bis 2 Jahren publiziert und dienen als Grundlage der Zulassungen, u. a. durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) [4, 5]. Mit längerer Beobachtungsdauer haben sich die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit konsolidiert. Die Unreife der Daten war auch die Begründung für die zweimalige Befristung der frühen Nutzenbewertung von Abemaciclib.</p> <p>Daten aller zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren beim fortgeschrittenen oder metastasierten HR+ Mammakarzinom in Kombination mit Fulvestrant</i></p> <table border="1" data-bbox="165 1337 1355 1377"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie ¹	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵									<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie ¹	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵										

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Design					HR ⁴	HR		
PALOMA-3 [2],	Zweitlinie, unabhängig vom Menopausenst atus	Fulvestrant	Fulvestrant + Palbociclib	521	8 vs 19 ⁶	4,6 vs 9,5 0,46 ⁷ p < 0,0001	28,0 vs 34,9 0,81 p = 0,09		
MONALEESA-3 [3]	Erst- und Zweitlinie, postmenopaus al	Fulvestrant	Fulvestrant + Ribociclib	726	29 vs 41	12,8 vs 20,5 0,59 p < 0,001	41,5 vs 53,7 0,73 (0,59-0,90)		
MONARCH-2 [Dossier]	Erst- und Zweitlinie, postmenopaus al	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	667			37,3 vs 46,7 0,76 p = 0,0137		
	Erstlinie, postmenopaus al	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	374		11,1 vs 16,4 0,596 p < 0,0001	37,3 vs 44,0 0,82 n. s. ⁸		
	Zweitlinie, postmenopaus al	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	210		6,8 vs 16,1 0,476 p < 0,001	34,8 vs 48,8 0,67 p = 0,0365		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
MONARCH-plus [Dossier]	Erstlinie, postmenopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	121		5,7 vs 11,4 0,63 p = 0,0382	n.e. vs n.e. ⁹ 0,56 p = 0,091		
	Zweitlinie, postmenopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	34		5,6 vs 15,8 0,34 p = 0,0087	n.e. vs n.e. 0,45 n. s.		
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht signifikant;</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Dossier und Bewertung von Abemaciclib</p> <p>3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem ersten Verfahren zu Abemaciclib bezüglich der endokrinen Monotherapie übernommen und jetzt die Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ergänzt.</p>	<p>„</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol oder • Letrozol oder • Fulvestrant oder • ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder • Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none">• Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant <p>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:</p> <p>Eine weitere endokrine Therapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tamoxifen oder• Anastrozol oder• Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> • Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder • Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder • Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. oder • Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant <p>„</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-2 zum Vergleich von Fulvestrant + Abemaciclib vs Fulvestrant. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5]. Datenschnitt für die finale Analyse war der 20. 6. 2019.</p> <p>Ergänzt werden die Daten jetzt durch die Auswertung der Studie MONARCH-plus. Diese Studie wurde in Brasilien, China, Indien und Südafrika durchgeführt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>3. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>3. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich in der Gesamtstudie MONARCH-2 ein signifikanter Unterschied zugunsten von. In der Auswertung der Subpopulationen ist der Unterschied nur bei den Patient*innen nach endokriner Vortherapie signifikant. Die Ergebnisse aus MONARCH-plus decken sich mit den Ergebnissen aus MONARCH-2, auch bezüglich der Signifikanz der Unterschiede in der Erst- und Zweitlinientherapie.</p>	<p>”</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p> <p>Mortalität Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. 11 Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>” ”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Mortalität Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ für das Gesamtüberleben vor. Demnach ergibt sich für Patientinnen mit viszerale Metastasen ein 16 statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fulvestrant. Für Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wird die für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „viszerale Metastasen“ und „nicht viszerale Metastasen“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.</p> <p>”</p>
	<p>3. 3. 2. Morbidität</p> <p>3. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Daten haben sich seit der letzten Auswertung nicht geändert.</p>	<p>”</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Morbidität Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECISTKriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Für die erneute Nutzenbewertung liegen jedoch keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 und zum EQ-5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand der vorliegenden</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>”</p> <p>”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Morbidität Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECISTKriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Für die erneute Nutzenbewertung liegen keine sinnvoll</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und BR23 und zum EQ 5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der in der Metaanalyse radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>„</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Die Daten haben sich seit der letzten Auswertung nicht geändert.</p>	<p>„</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p> <p>Lebensqualität Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. 14 Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>” ”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Lebensqualität Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Krankheitsprogresses durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Daten haben sich seit der letzten Auswertung nicht geändert. Es werden keine neuen Signale in Bezug auf Langzeittoxizität berichtet.</p>	<p>„</p> <p><u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u></p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte in beiden Studien bis 30 Tage nach Behandlungsende.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt</p> <p>In der MONARCH 2-Studie trat im Interventionsarm bei 98,8 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein unerwünschtes Ereignis auf; im Vergleichsarm waren es 91,4 % der Patientinnen. In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 100 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 85,0 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), sowie Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib und Fulvestrant.</p> <p>Spezifische UEs</p> <p>Für die spezifischen UEs Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs) zeigt sich im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib und Fulvestrant.</p> <p>”</p> <p>”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal</u></p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) In der MONARCH 2-Studie trat im Interventionsarm bei 97,9 % der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 89,4 % der Patientinnen. In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 100 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 69,2 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs</p> <p>Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p>Spezifische UEs</p> <p>Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UE) und Diarrhö (schwere UE) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Darüber hinaus zeigt sich für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (UE) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (UE) in der Metaanalyse im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Zudem zeigt sich für den Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei der Subgruppenanalyse</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bezüglich des Merkmals Alter für Patientinnen ≥ 65 Jahre in der MONARCH 2-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant wogegen für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens wird insgesamt als nicht ausreichend erachtet.</p> <p>”</p>
	<p>3. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er unterscheidet sich vom letzten Bericht dahingehend, dass jetzt die Diskussion über Patient*innen mit viszerale Metastasen als eine Subpopulation wieder aufgenommen wird. Diese Definition ist biologisch schwer nachvollziehbar. Diese Subgruppenbildung wird bei keinem anderen CDK4/6-Inhibitor vorgenommen. Aus klinischer Sicht ist die viszerale Metastasierung kein prädiktiver Marker für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Die viszerale Metastasierung wird eher als Parameter für ein fortgeschrittenes, metastatisches Wachstum wahrgenommen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Abemaciclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6, 7].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Abemaciclib: 4</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Inzwischen wurden drei Arzneimittel aus der Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) zugelassen [8]. Alle drei Arzneimittel führen zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (primärer Endpunkt der Studien), je nach Patientenkollektiv zwischen 4 – 14 Monate. In den bisher publizierten Studien liegt die Hazard Ratio jeweils zwischen 0,4 und 0,6.</p> <p>Mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigen jetzt die Ergebnisse mehrerer Studien eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (sekundärer Endpunkt) durch die Kombinationstherapie [13]. Die Kombination eines CDK4/6 Inhibitors mit einer endokrinen Therapie ist der etablierte, neue Standard für metastasierte postmenopausale Patientinnen mit HR+ Mammakarzinom.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DHGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abemaciclib führt in Kombination mit Fulvestrant zur Erhöhung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Die Fortsetzung der Subgruppenbildung in Erst- vs Zweitlinientherapie ist artifiziell und führt mehr zu Verwirrung als zur Klärung des Zusatznutzens.</p> <p>Bei Abemaciclib kommt neben den klassenspezifischen Nebenwirkungen die Diarrhoe dazu. Die Fachinformation enthält Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoe in Abhängigkeit vom Schweregrad.</p> <p>Die Zulassungsstudie untersuchte die Wirksamkeit von Abemaciclib in Kombination von Fulvestrant sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Patientinnen und sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie. Dadurch ergeben sich relativ kleine Subgruppen, die jeweils nicht auf das Erreichen eines eigenen Endpunktes ausgerichtet waren.</p> <p>In Klinik und Praxis haben wir jetzt die Wahl zwischen drei CDK4/6 Inhibitoren, die ähnliche Wirksamkeit aber unterschiedliche Nebenwirkungen zeigen. Zur differenzierten, Patientenorientierten Bewertung sind direkte Vergleiche erforderlich.</p>	

Literaturverzeichnis

1. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/abemaciclib/abemaciclib-fulvestrant-dgho-stellungnahme-20200706.pdf>
2. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al.: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 379:1926-1936, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810527](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527)
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al.: Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol 32:101-1024, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.05.353](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353)
4. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al.: MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 35:2875-2884, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585)
5. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al.: The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy- MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 6:116-124, 2019. DOI: [10.1001/jamaoncol.2019.4782](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782)
6. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
7. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>
8. CDK4/6 Inhibitoren beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom: Einer, keiner – oder irgendeiner?
DGHO August 2019.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/cdk4-6-inhibitoren-beim-mammakarzinom/cdk4_6-inhibitoren-20190812_final_ii.pdf

5.8 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Abemaciclib (Verzenios) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Abemaciclib (Verzenios) von Lilly Deutschland GmbH ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Die erneute Nutzenbewertung erfolgt nach Fristablauf für die Patientengruppen (A1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben sowie (B1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für A1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:</p> <p>Anastrozol</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen- Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für B1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:</p> <p>Eine weitere endokrine Therapie mit</p> <p>Tamoxifen</p> <p>oder</p> <p>Anastrozol</p> <p>oder</p> <p>Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>oder</p> <p>Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>oder</p> <p>Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>oder</p> <p>Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.</p> <p>oder</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (A1) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (B1) sieht das Institut für die Subgruppe der Patientinnen mit viszeralen Metastasen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Subgruppe der Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen sieht das Institut einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Das IQWiG begründet die Aufteilung nach Subgruppen mit einer Effektmodifikation beim Gesamtüberleben. Die Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden als nicht verwertbar eingestuft.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Hersteller beansprucht hingegen einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen für (A1) und (B1).	
<p>Berücksichtigung der Ergebnisse für patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität</p> <p>Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik und Lebensqualität werden in der Nutzenbewertung vom IQWiG nicht berücksichtigt, insb. da Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte kürzer als die gesamten Beobachtungszeit ist. Aus der Sicht des vfa ist der Ausschluss der verfügbaren Daten unverhältnismäßig und zugleich inkonsistent im Vergleich zu anderen Bewertungsverfahren. Zwar ist die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben verkürzt (die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde jeweils 30 Tage nach Behandlungsende abgebrochen, wie dies für solche Endpunkte in klinischen Studien üblich ist), dennoch erlauben die Daten eine Aussage für diese Endpunktkategorien für die jeweilige Beobachtungsdauer.</p>	<p>„ <u>a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben</u> Symptomatik</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plusStudie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor. Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen 13 Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtern haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala)</p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor. Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebstypischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebstypischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. 14 Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>”</p> <p><u>b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie</u></p> <p>Symptomatik</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plusStudie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor. Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Des Weiteren</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala)</p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor. Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die 19 Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebstypischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebstypischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können. Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Abemaciclib (D-754)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 12. April 2022

von 12:00 Uhr bis 13:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Görgen

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Langer

Herr Dr. Stoffregen

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Tesch

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Guldner

Herr Seifert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Kauffmann

Frau Keller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Luig

Frau Dr. Missbach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Gau

Frau Dr. Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stemline Therapeutics Switzerland GmbH:**

Frau Dr. Herrmann

Frau Dr. Hofstetter

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im §-35-a-Verfahren, Neubewertung nach Fristablauf: Abemaciclib, Mammakarzinom. Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, von Lilly Deutschland GmbH, von MSD Sharp & Dohme, von Pfizer Pharma GmbH, von Roche Pharma AG, von Sanofi-Aventis, von Stemline Therapeutics Switzerland GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen. Für Lilly sind zugeschaltet Frau Professor Kretschmer, Herr Dr. Stoffregen, Herr Dr. Langer und Herr Görgen, außerdem Herr Professor Wörmann und Herr Professor Tesch von der DGHO, für Sanofi Herr Güldner und Herr Seifert, Frau Kauffmann und Frau Keller für Pfizer, Frau Dr. Missbach und Frau Dr. Luig für Roche, Frau Gau und Frau Dr. Pfitzer für MSD, Frau Dr. Herrmann und Frau Dr. Hofstetter für Stemline und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Erkennbar nicht.

Dann schlage ich vor, dass Frau Kretschmer zunächst einführt, und anschließend werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Frau Professor Kretschmer, Sie haben das Wort. Ich vermute, Sie machen das für den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sie haben richtig vermutet, Herr Hecken. – Guten Morgen zusammen, meine Damen und Herren! Herr Vorsitzender! Wir sind heute mit einer Wiederbewertung zu Abemaciclib bei Ihnen, und zwar zum fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs. Die Kollegen – weil es eine Wiedereinreichung ist, kennen sie die meisten der Kollegen auch schon –, die bei mir im Raum sind, stellen sich einfach einmal vor, damit Sie ein Gesicht, Funktion und Namen noch zusammenbringen können.

Herr Görgen (Lilly): Schönen Tag zusammen! Christoph Görgen mein Name; ich bin verantwortlich für das vorliegende Dossier.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Schönen guten Tag, Clemens Stoffregen hier. Ich arbeite als Arzt in der klinischen Forschung und bin zuständig für die Weiterentwicklung von Abemaciclib beim Brustkrebs.

Herr Dr. Langer (Lilly): Guten Tag! Mein Name ist Frank Langer; ich leite für Lilly die Statistik in Europa.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Und bekanntermaßen: Beate Kretschmer ist mein Name; ich leite die Abteilung Market Access.

Wie erwähnt, sind wir mit einer Wiederbewertung hier. Diese beruhte auf einer Befristung bei der letzten Bewertung im Jahre 2020, bei der wir mit der MONARCH-2-Studie bei Ihnen waren, genauso beim fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs, Abemaciclib plus Fulvestrant vs. Fulvestrant. Damals haben wir einen Zusatznutzen bei den postmenopausalen Patientinnen der Zweitlinie erhalten.

Die Befristung, um die es heute geht, war erfolgt, weil wir Daten einer weiteren chinesischen Studie haben, der MONARCH-plus-Studie, die ein sehr vergleichbares Studiendesign aufweist. Die Daten sollten wir vorlegen, eben weil sie ein vergleichbares Studiendesign hat, aber auch, um Unsicherheiten auszuräumen, die in der Bewertung auf Ihrer Seite bei den postmenopausalen Firstline-Patientinnen entstanden waren. Im Falle einer Eignung sollten wir auch eine Metaanalyse aus der MONARCH 2 und der MONARCH plus vorlegen, wenn dies geeignet war; und all diesen Anforderungen sind wir vollumfänglich nachgekommen und, wie gesagt, heute bei Ihnen.

Bevor wir in die Einzelheiten der Bewertung einsteigen, möchte ich Ihnen noch vorstellen, was denn eigentlich diese Erkrankung ausmacht, was es für die Patientinnen bedeutet und was Abemaciclib in diesem Zusammenhang leisten kann. Patientinnen mit fortgeschrittenem metastasiertem Brustkrebs sind im Schnitt 60 Jahre alt; leider werden sie nicht mehr gesund. Das heißt, es muss das Ziel sein, den Patientinnen ein möglichst langes Überleben bei einer vergleichsweise guten Lebensqualität zu ermöglichen, damit sie auch im Leben noch Dinge erreichen können, mit ihren Kindern, mit ihren Enkelkindern umgehen können, mit Freunden Interaktionen haben können, soziale Teilhabe, in den Urlaub fahren können und das auch als sehr positiv wahrnehmen. Ein bisschen Normalität wäre hier für die Patientinnen sicherlich das wichtigste Ziel.

Die Bewertung im Jahre 2020 hat bereits gezeigt, dass die Patientinnen im Gesamtüberleben deutlich profitieren. Sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie konnten wir das Gesamtüberleben deutlich steigern: In der Erstlinie waren es sieben Monate, in der Zweitlinie 14 Monate, unseres Erachtens schon sehr bedeutsame Zahlen. Dies ist in einem guten Gesundheitszustand und bei einer guten, verbesserten Lebensqualität erreichbar.

Die Zeit bis zur Chemotherapie konnten wir ebenfalls verlängern, und zwar um elf Monate. Wenn man weiß, dass Chemotherapie häufig mit sehr deutlicher Toxizität verbunden ist, ist auch dies ein guter Vorteil, den wir für die Patientinnen hier mit Abemaciclib leisten können. Ebenfalls gesteigert ist die Zeit bis zum erneuten Tumorwachstum, was immer Sorgen auslöst, was immer einen Therapiewechsel bedingt; auch da konnten wir die Zeit mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vs. Fulvestrant verlängern. Der Umfang der und der Umgang mit den unerwünschten Ereignissen sind bekannt. Die Behandlung und das Management der Diarrhö erfolgt routiniert, ist mittlerweile in den Leitlinien für jedermann dargelegt und kann damit auch gut behandelt werden.

Die geringen Therapieabbruchraten – wir haben mittlerweile vier Jahren Erfahrung mit Abemaciclib in der alltäglichen Anwendung – zeigen uns, dass die positiven Aspekte, von denen ich gerade berichtet habe, bei Weitem das kompensieren, was die unerwünschten Ereignisse auf der anderen Seite für die Patientinnen bedeuten. Die Patientinnen nehmen diese Abemaciclib-Therapie sehr gut an; die Abbrüche sind sehr selten, auch im Therapiealltag.

Die heute zur Diskussion stehende Bewertung umfasst die Daten der MONARCH-2-Studie, der MONARCH-plus-Studie und der Metaanalyse dazu, jeweils aufgeteilt, wie von Ihnen gefordert, in den Menopausenstatus, eben postmenopausal, und einmal First Line und einmal Second Line. Tatsächlich neu sind allerdings nur die Daten der MONARCH-plus-Studie und die Metaanalyse. Die Daten der MONARCH-2-Studie waren bereits zum Zeitpunkt der letzten Bewertung im Jahre 2020 final, sodass da keine neuen Daten hinzugekommen sind. Die Daten sind identisch zu dem, was wir in 2020 vorgelegt haben.

Die MONARCH-2-Studie und die MONARCH-plus-Studie sind methodisch hochwertige Studien und sorgfältig durchgeführt. Deshalb nehmen wir die Kritik zum Beobachtungszeitpunkt und -zeitraum zwar wahr und zur Kenntnis, weisen aber darauf hin – auch wie beim letzten Mal schon –, dass die Studien eben den Guidelines entsprechen, die die FDA, die EMA und auch die chinesischen Behörden uns auferlegt haben. Die Studien sind und waren State of the Art. Was besonders wichtig ist: Sie eignen sich, um nachzuweisen, was denn eigentlich die Behandlung mit Abemaciclib und Fulvestrant für die Patientinnen in Bezug auf die Lebensqualität und auf die Symptomatik bedeutet.

Wenn man zu Beobachtungszeiten in die Literatur guckt, so findet man auch dort den Hinweis darauf, dass längere Nachbeobachtungszeiten nicht unbedingt als optimal angesehen werden, sondern eher als problematisch. Außerdem sind wir der Meinung, dass wir eine bessere Aussage zur Wirksamkeit unter Abemaciclib dadurch auch nicht erreichen würden; denn die Patientinnen sind ja dann schon in einer anderen Behandlung. Letztlich handelt es sich auch um ein generelles Phänomen in der Onkologie und betrifft nicht nur die Bewertung für Abemaciclib.

Vor dem Hintergrund, dass hier die Wirksamkeit von Abemaciclib zur Diskussion steht und die Studien hochwertig aufgesetzt und durchgeführt wurden, ist die Vielzahl der signifikanten und patientenrelevanten Endpunkte, bezogen auf die Symptomatik und die Lebensqualität, absolut zu berücksichtigen, so wie Sie es auch schon in der vorhergehenden Bewertung getan haben. Insgesamt ist es eine sehr überzeugende Wirksamkeit bei der Lebensqualität und bei der Symptomatik, die wir hier mit Abemaciclib gerade auch unter den Endpunkten zeigen. Auf Einzelheiten komme ich gleich noch zurück.

Die zusätzlichen Daten aus der MONARCH-plus-Studie und der Metaanalyse verstärken die bereits gezeigte sehr gute Wirksamkeit von Abemaciclib im Vergleich zu Fulvestrant. Für postmenopausale Patientinnen in der Erstlinie, die a1-Gruppe, die heute zur Diskussion steht, werden die Ergebnisse durch die Metaanalyse zum Gesamtüberleben, zu Symptomatik und Lebensqualität robuster. Die Patientinnen leben im Median jetzt mindestens sieben Monate länger. Auch ist die Hazard Ratio beim Gesamtüberleben nun sehr vergleichbar zu der Gesamtpopulation, was die Robustheit der Effekte im Gesamtüberleben bei den postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinie untermauert.

Die neuen Auswertungen zu Symptomatik und Lebensqualität zeigen signifikante Vorteile, die wir schon von der MONARCH-2-Studie kennen. Im Einzelnen berichten Patientinnen der postmenopausalen Erstlinie von weniger Schmerzen; sie haben weniger Übelkeit und Erbrechen, weniger Verstopfung und weniger Beschwerden im Arm-Brust-Bereich. Das Wohlbefinden insgesamt und im Besonderen die soziale Teilhabe werden von den Patientinnen unter Abemaciclib als besser empfunden. Bei den unerwünschten Ereignissen haben wir keine neuen Signale gesehen.

In Summe sehen wir für die postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinie aufgrund der nun ergänzend vorliegenden Daten der MONARCH plus und der Metaanalyse einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. Die Unsicherheit aus der Bewertung von 2020 in dieser Patientenpopulation sollte mit den neuen Auswertungen nun ausgeräumt sein. Auch wurde in einer ähnlichen Konstellation bei einem anderen CDK4/6-Inhibitor ein Zusatznutzen anerkannt. Auch dort war die Hazard Ratio in der Teilpopulation oder Gesamtpopulation beim Gesamtüberleben ebenso nahezu identisch, ohne dass eine Signifikanz in der Teilpopulation bestand.

Kommen wir nun zu der zweiten Gruppe, zu der Gruppe b1, den postmenopausalen Patientinnen der Zweitlinie. Durch die zusätzlichen Daten aus der MONARCH plus und der Metaanalyse wird auch hier die bereits gezeigte sehr gute Wirksamkeit von Abemaciclib im Vergleich zu Fulvestrant robuster. Die Patientinnen leben im Median auch hier jetzt mindestens 14 Monate länger.

Die Auswertungen zur Symptomatik und zur Lebensqualität bestätigen die signifikanten Vorteile, die wir schon aus der MONARCH-plus-Studie kennen. Hier haben wir weniger Fatigue, weniger Schmerzen, weniger Übelkeit und Erbrechen. Die Patientinnen berichten von einem verbesserten Gesundheitsstatus und haben ein besseres emotionales und körperliches Wohlbefinden. Auch hier zeigen sich keine weiteren Signale bei den unerwünschten Ereignissen.

Aufgrund der robusten und deutlichen Effekte in dieser Zweitlinienpopulation ist eine Aufteilung in viszerale und nicht viszerale Metastasen für uns unverständlich und nicht nachvollziehbar; denn wenn wir genauer hinschauen, fällt auf, dass die Aufteilung aufgrund eines einzelnen signifikanten p-Wertes entstanden ist. Alle anderen 28 Interaktionstests zwischen den Behandlungen und der Art der Erkrankung in diesem Endpunkt ergaben keine Signale. Das spricht eher für einen Zufallsbefund als für ein robustes Signal. Daraus im Vergleich zu der letzten Bewertung nun ein konfirmatorisches Ergebnis abzuleiten, ist für uns nicht nachvollziehbar.

In Summe werden die Ergebnisse der postmenopausalen Patientinnen in der Zweitlinie und auch durch die ergänzend vorliegenden Daten der MONARCH plus und der Metaanalyse bestätigt und rechtfertigen weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen, und zwar in der Gesamtpopulation a2, bei den Zweitlinienpatientinnen.

Fasse ich die Ergebnisse der erneuten Bewertung heute zusammen, die auf Basis der MONARCH 2, der MONARCH plus und der Metaanalyse nun vorliegen, so konnten wir eine überzeugende Überlegenheit von Abemaciclib sowohl für First-Line- als auch für Second-Line-Patientinnen zeigen. Alle Patientinnen profitieren von einem deutlich längeren Überleben und weniger patientenrelevanten Symptomen, von einer erst viel später notwendig werdenden Chemotherapie, erst viel später einsetzendem Tumorwachstum, und das bei einer besseren und stabileren Lebensqualität. Die Effekte wiegen bei Weitem die unerwünschten Ereignisse, die gut behandelbar sind, auf und rechtfertigen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die postmenopausalen Patientinnen sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Ich will mit der Patientengruppe b1 beginnen und auch bezogen auf diese die erste Frage an Herrn Wörmann und Herrn Tesch richten.

Sie haben ja zu Recht darauf hingewiesen, dass das IQWiG hier eine Subgruppenbildung vorgenommen hat und dabei zu diametral unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen gekommen ist: Bei den viszeral metastasierten Patientinnen wird ein beträchtlicher Zusatznutzen gesehen, bei Patientinnen ohne viszerale Metastasen ein geringerer Nutzen. Sie haben sich als DGHO in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auch sehr kritisch mit dieser Subgruppenbildung und überhaupt mit der Effektmodifikation auseinandergesetzt.

Vielleicht können Sie uns hier noch einmal vortragen, wie Ihre Sichtweise dazu ist. Frau Kretschmer hat gerade gesagt, das könne im Prinzip nur Zufall sein, aber es gebe keine medizinische Rationale für diese Unterschiedlichkeit. Das ist eine ganz wichtige Frage für diese Patientengruppe, und deshalb würde ich gern damit beginnen. Ich weiß nicht, wer anfangen möchte, Herr Tesch oder Herr Wörmann? – Dann Herr Wörmann; Sie haben die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir wiederholen jetzt ein bisschen Formulierungen, die schon in früheren Anhörungen verwendet worden sind; aber da es eine neue Anhörung ist, müssen Sie sich das noch mal anhören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Unsere Grundüberlegung ist: Viszerale und nicht viszerale Metastasierung ist zu Beginn einer Metastasierung vielleicht ein Unterschied, hat vielleicht biologische Unterschiede, ist aber vor allem eine Frage des Zeitpunktes des Erfassens und des Einschlusses von Patientinnen in diese Studien. Wir gehen leider davon aus, dass eine Patientin mit einer initialen Metastasierung – zum Beispiel lymphogen, dann ossär – nach ausreichend langer Lebenszeit leider dann auch in ein Stadium von falscher viszeraler Metastasierung hineinkommt, sodass das weniger ein biologischer Unterschied ist als eher eine Frage des Zeitpunktes. Dazu passt, dass wir in den anderen Studien mit denselben Substanzen, mit CDK4/6-Inhibitoren, diese Unterschiede so nicht wahrgenommen haben.

Ich kann vielleicht noch ergänzen: Wir haben bei anderen Mammakarzinomen in den letzten Jahren gesehen, dass zunehmend Patientinnen mit Hirnmetastasen auftauchen. Da denken wir auch nicht, dass sich die Krankheit geändert hat, sondern dass die Frauen länger leben, sodass sie leider dann auch so ein Stadium der Erkrankung mit Hirnmetastasen erleben, was wir früher ganz selten gesehen haben, sodass unsere Zusammenfassung hier war: Wir können das glücklicherweise nicht als grundsätzliches Phänomen feststellen. Wenn es so wäre, dann würden wir es wahrscheinlich für alle CDK4/6-Inhibitoren gesehen haben. Deswegen glauben wir auch eher, dass es sich hier um ein Phänomen der Auswertung handelt; denn wenn man viele Subgruppen macht, dann ist auch mal irgendeine mit einem positiven Ergebnis da. Wir

haben früher schon mal ein Paper gemacht – ich glaube, 2016 –, relativ ausführlich, in dem wir uns zu Subgruppen geäußert haben. Da haben wir neben den Effekten vor allem die biologische Rationale oder die klinische Rationale gesehen, und die fehlt uns hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Tesch, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ja. Ich denke, es ist unbestritten, dass die CDK4/6-Inhibitoren in der Kombination mit antiendokriner Behandlung einen ganz wesentlichen neuen Standard gesetzt haben. Die Studienlage für solche neue Substanzen ist sehr umfassend: Alle haben Phase-III-Daten vorgelegt, alle haben primäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte erreicht, das Overall Survival wurde in vielen Fällen auch statistisch signifikant – manchmal Borderline – verbessert.

Wenn es um die Subgruppen geht, spielt es biologisch natürlich eine Rolle, ob Patienten Knochenmetastasen, Lymphknotenmetastasen, Leber- und Lungenmetastasen haben. Aber für jede einzelne Subgruppe macht es meines Erachtens keinen Sinn, Analysen dazu hervorzuziehen und zu sagen: Die eine ist etwas mehr effektiv. – Wenn Sie andere Patienten haben, dann haben oft alle diese Metastasen zusammen. Knochenmetastasen alleine gibt es – sie sind, wenn sie alleine vorkommen, sogar prognostisch ungünstiger –, aber in allen Fällen hat man gesehen, dass Patienten profitieren. In Forest Plots, in denen man die Subgruppen in den Zulassungsstudien analysiert hat, waren übereinstimmend alle Substanzen für alle Subgruppen positiv. Dies kann natürlich, wenn sie relativ klein waren, nicht unbedingt signifikant gewesen sein; aber da gibt es keinen biologischen Unterschied, was die Effektivität angeht.

Der größere Unterschied ist eher die Toxizität der drei vorhandenen Substanzen. Darin unterscheiden sie sich etwas wesentlicher, und da werden sie deswegen in der Praxis auch so eingesetzt, je nachdem, ob Patienten Komorbiditäten haben, die für die eine oder für die andere Substanz sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Ich habe jetzt Herrn Marx vom GKV-SV. – Herr Marx, bitte schön.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den pU. Es geht auch um die Effektmodifikation anhand der viszeralen Metastasen, da Sie ja alle die Aussagekraft davon in Zweifel gezogen haben und es als Zufallsbefund bezeichnen. Meine Frage dazu an den pU: Wenn Sie die Aussagekraft davon so infrage stellen – ich gehe mal davon aus, dass es eine präspezifizierte Subgruppenanalyse war –, warum haben Sie denn diese Präspezifizierung durchgeführt, wenn Sie das generell als nicht aussagekräftig bezeichnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann das beantworten für den pU? – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich gucke gerade hier herum. – So genau gibt es hier gerade keine Antwort im Raum. Wenn ich darauf noch einmal grundsätzlich eingehen kann: Wir haben uns logischerweise auch sehr intensiv angeschaut, was da passiert war. Wir haben die Listen angeschaut – ich habe es Ihnen ja erzählt –, 38 Tests waren negativ, da war nichts Auffälliges in der Zeile. Für uns ist es ein Zufallsbefund.

Herr Langer kann noch einmal etwas dazu sagen, was dazu geführt hat; denn auch in der MONARCH-2-Studie, die wir 2020 hier in der Bewertung hatten, sahen wir keine solchen Signale. Es ist jetzt erst entstanden, als wir die MONARCH plus hinzugenommen und die Metaanalyse gerechnet haben. Also, für uns bestätigt sich, wenn man es in der Statistik betrachtet, wirklich noch einmal der Zufallsbefund, weil aus der MONARCH-plus-Studie auch nur Teile verwendet werden konnten – das musste ja passen auf die MONARCH 2 –, und deswegen sehen wir hier einen statistischen Zufallsbefund. – Wenn es für Sie okay ist, gebe ich an meinen Kollegen Herrn Langer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Er kann noch mal Ausführungen zur Methodik geben. Da bin ich ja nicht der Experte, wie Sie wissen.

Herr Dr. Langer (Lilly): Noch mal kurz, um auf Ihre Frage einzugehen: Natürlich charakterisiert man die Patienten von vornherein, um zu sehen, was man für ein Patientenkollektiv vorliegen hat. Natürlich schaut man sich auch die Endpunkte hinsichtlich dieser Charakteristika an. Das muss man natürlich machen. Der Test geht ja auch auf die Forest Plots ein. Natürlich schaut man sich an, wie das aussieht: Ist man konsistent? Und natürlich muss man auch eine solche Diskussion führen, wenn man irgendwo Unterschiede sieht: Woran liegt das? – Und so haben wir das jetzt auch getan, und so diskutieren wir das hier.

Um noch einmal auf die Zahlen einzugehen: Wenn man sich das in der Second Line anschaut, in dieser b1-Population, was M+ noch dazu beigetragen hat, dann sieht man, dass man lediglich 9 Patienten nicht viszeral hatte, und von den 9 Patienten hatte eine Patientin ein Ereignis. Also, wir gehen nicht davon aus, dass sich unsere Aussage, das, was wir letztes Mal in der Anhörung diskutiert haben, durch die M+-Daten hinsichtlich dieses Endpunktes wesentlich verändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Langer. – Herr Marx, Frage beantwortet oder nicht?

(Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank!)

– Danke. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage an Herrn Wörmann: Hatten die Patienten mit den ossären Metastasen eine bessere Prognose oder eine schlechtere Prognose?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Bemerkung kam von Herrn Tesch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tesch für die Knochenmetastasen.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Patienten, die bone only, die Knochenmetastasen alleine haben, haben statistisch, wenn man es weltweit betrachtet, eine bessere Prognose als Patienten, die viszerale Metastasen oder viszerale *und* Knochenmetastasen haben. Das ist eine Subgruppe, die allerdings auch relativ klein ist. Aber man hat die Erfahrung gemacht, dass diese Patienten insgesamt länger leben *cum grano salis* als die Patienten mit viszeralen Metastasen. Aber das ist hier nicht die Frage, sondern es geht um die Wirksamkeit: Auch diese Patienten mit Knochenmetastasen alleine profitieren von einer Kombinationstherapie, die – noch einmal – das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben verbessern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, ist es jetzt für Sie klar? – Also, ich hatte Sie eben so verstanden, Herr Tesch, dass diejenigen nur mit Knochenmetastasen die schlechtere Prognose hätten.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben Sie gerade gesagt, nein. – Ja, eben. Sie haben es gerade gedreht, aber Sie haben dann im letzten Satz wieder gesagt: Aber auch diejenigen nur mit Knochenmetastasen profitieren. Das heißt also, auch bei denjenigen mit einer besseren Prognose sieht man noch einen positiven Effekt.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, jetzt habe ich es auch verstanden. – Dann war das, was Sie eben gesagt haben, der Freud'sche Versprecher, also bei Ihrer ersten Einlassung. Jetzt ist es okay. – Okay. Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum, Frau Kretschmer, sind Sie nicht auf die Kritik des IQWiG hinsichtlich der

Operationalisierung der Patient Reported Outcomes eingegangen? Da hat das IQWiG klargestellt, dass man eigentlich noch Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bräuchte, um hier das gezeigte Ergebnis zu bestätigen. Bei der Patientengruppe a1 wurde in der IQWiG-Bewertung auch eine gewisse Brücke gebaut, was diesen „Zusatznutzen nicht belegt“ anging. Da ist uns unklar, warum Sie nicht auf die Kritik des IQWiG reagiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich würde die Frage – das ist sehr methodisch – gerne an meinen Kollegen Herrn Langer geben, der mir gegenüber sitzt und sich gemeldet hat, wenn es okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Langer.

Herr Dr. Langer (Lilly): Uns hat die Kritik zu dem Zeitpunkt, ehrlich gesagt, ein bisschen überrascht, denn wir haben das ja schon diskutiert. Im ersten Dossier haben wir auch schon gesehen, dass die Beobachtungs- und Behandlungszeiten unterschiedlich waren. Da lag uns zwar die Analyse noch nicht vor; aber das konnte man bei den Analysen, die wir vorgelegt hatten, klar sehen. Gerade deshalb hatten wir die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gewählt. Das wurde auch damals vom IQWiG als ein sinnvoller Endpunkt anerkannt. Damals haben wir noch Kritik bekommen hinsichtlich der Operationalisierung. Die haben wir damals nachgereicht und geändert. Seitdem sind wir immer dieser Operationalisierung gefolgt, und deshalb haben wir das auch jetzt so gemacht.

Wenn ich noch einmal zum Endpunkt und dazu, was wir da gemacht haben, etwas sagen darf: Bei der „Zeit bis zur dauerhafter Verschlechterung“ ist die Übersetzung aus dem Englischen von „time to sustained deterioration“ nicht glücklich gewählt. Man könnte es eher mit „Zeit bis zu nachhaltiger Verschlechterung“ übersetzen. Wir zeigen dort Folgendes: Ab wann verschlechtert sich der Patient und bleibt dann auf diesem schlechten Niveau, solange wir ihn beobachten, also unter Therapie? – Das halten wir nach wie vor für die sinnvolle Operationalisierung, und das war ja auch so, wie wir es vorher mit dem IQWiG diskutiert hatten. Wir hatten jetzt nicht gesehen, was sich an dieser Diskussion seitdem geändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, zufrieden oder nicht zufrieden?

Herr Dr. Jantschak: Das IQWiG hat, so wie ich es verstanden habe, nicht per se gesagt, dass Ihre Operationalisierung grundsätzlich nicht adäquat ist. Aber es ging um eine Bestätigung. Dafür wurden Analysen schon angefragt, und Sie haben eben nicht darauf reagiert. Das hat uns doch etwas verwundert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben das auch so ein bisschen als Betteln um zusätzliche Fakten, um möglicherweise zu einer anderen Beurteilung zu kommen, angesehen und gelesen, Herr Jantschak? – Ja, ich auch. – Frau Nink. – Sie wird das Betteln aber jetzt natürlich mit Abscheu und Empörung zurückweisen.

Frau Nink: Ich wollte gerne noch ein paar Punkte dazu sagen, auch weil Frau Kretschmer einleitend sehr auf dieses Konsistenzargument abgestellt hat.

Sie haben völlig recht: Konsistenz ist dann gut, wenn es bei der richtigen Sache ist; aber Konsistenz macht dann keinen Sinn, wenn es nicht richtig ist. Wir haben einfach aus der notwendigen Beschäftigung mit dem Thema gesehen, dass es in der vorliegenden Situation einfach nicht richtig ist, zum einen die Operationalisierung „dauerhafte Verschlechterung“ zu nennen – das haben wir entsprechend in der Bewertung sehr deutlich gemacht –, einfach weil die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte je nach Studie und Fragestellung nur über einen ganz kleinen Teil, ungefähr über ein Viertel der gesamten Beobachtungszeit, bis zum Versterben stattfindet. Wir sind schon der Meinung, dass uns eigentlich interessiert – so habe ich auch Frau Kretschmer einleitend verstanden –: Wie geht es den Patientinnen in dieser gesamten Zeit, in dieser palliativen Situation bis zum Versterben? – Das wird hier

einfach nicht erhoben. Deswegen ist die Bezeichnung „dauerhaft“ in dieser Situation nicht adäquat.

Zum anderen geht es aus methodischen Gründen, also jenseits jeder inhaltlichen Debatte, darum, ob wir gerne eher etwas dauerhaft sehen wollen oder anhaltend oder nachhaltig oder eher so etwas wie einmalige Verschlechterung. Es ist einfach methodisch dann problematisch, wenn ich sehr unterschiedliche Beobachtungszeiten in den beiden Armen habe, und dies ist hier in dieser Abemaciclib-Bewertung bei beiden Studien und bei beiden Fragestellungen der Fall. Dann entsteht die Situation, dass in dem länger beobachteten Arm potenziell eine dauerhafte oder mehrfach bestätigte Veränderung potenziell schwerer erreicht werden kann, sodass es einfach methodisch nicht mehr möglich ist, diese Daten zu interpretieren. Deswegen haben wir schon sehr deutlich auch in der Dossierbewertung gesagt, dass wir in dieser Konstellation andere Auswertungen benötigen, um die Daten interpretieren zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Langer, bitte.

Herr Dr. Langer (Lilly): Mit der Benennung „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ist es vielleicht missverständlich. Deshalb wäre „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ die bessere Übersetzung aus dem Englischen; da gebe ich Ihnen recht in dieser Situation.

Noch mal: Was wir auch analysiert haben, ist die Zeit, ab wann es der Patientin schlechter ging und diese Verschlechterung anhaltend war bis zum Ende der Beobachtung bzw. bis die Therapie abgebrochen ist. Das war der Endpunkt, den wir immer noch als sinnvoll erachten. Wir haben das Problem der unterschiedlichen Beobachtungszeiten; das hatten wir von vornherein, da gebe ich Ihnen recht. Dem sind wir gerade durch die Zeit bis zur dauerhaften oder jetzt nachhaltigen Verschlechterung nachgekommen, denn dem wollten wir damit Rechnung tragen.

Die Operationalisierung, die Sie vorgeschlagen haben, wäre eine andere Fragestellung – insofern sind wir darauf auch nicht weiter eingegangen –; denn Sie würden ja auch Patienten zählen, die sich hinterher unter der Therapie noch einmal verbessern könnten. Das, so hatte ich verstanden, sollten wir ausdrücklich nicht liefern, sondern Daten dazu, ab wann es der Patientin schlechter ging und sie, solange wir sie beobachten können, auf diesem Niveau bleibt. Deshalb haben wir das beibehalten, weil wir denken, es ist keine andere Operationalisierung, sondern eine andere Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Langer. – Frau Nink, möchten Sie das kommentieren?

Frau Nink: Ja, sehr gerne, Herr Hecken; vielen Dank. – Es gibt zwei Aspekte, die man in dieser Angelegenheit betrachten muss. Das eine ist der inhaltliche Aspekt, das andere sind die methodischen Aspekte.

Sie haben recht, mehrfach bestätigte Verschlechterung bedeutet inhaltlich etwas anderes als einmalige Verschlechterung. Wir berücksichtigen natürlich in solch einer Darstellung auch unterschiedliche Daten. Das heißt, wenn wir die erstmalige Verschlechterung anschauen, dann schauen wir im Prinzip die Folgewerte nach der erstmaligen Verschlechterung nicht mehr weiter an. Wenn wir die mehrfach bestätigte Verschlechterung anschauen, dann berücksichtigen wir auch noch einen größeren Anteil an Folgebewertungen und Informationen.

Das Problem ist hier nur, dass es methodisch in dieser Situation, da die Beobachtungszeiten so unterschiedlich sind, einfach nicht adäquat ist, was schlichtweg bedeutet, dass Sie in dem länger beobachteten Arm mehr Erhebungen haben als im kürzer beobachteten Arm und damit natürlich auch die Patientinnen in dem länger beobachteten Arm mehr Möglichkeiten haben, sich wieder zu verbessern. Es geht hier nicht um die inhaltliche Frage, was sinnvoller ist, sondern es geht um die methodische Frage, was hier überhaupt adäquat ausgewertet werden kann. Da sind wir der Einschätzung, dass die einmalige Verschlechterung in dieser

Konstellation, da wir auch so unterschiedliche Beobachtungszeiten in den Armen haben, dasjenige ist, was besser zu interpretieren ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stoffregen von Lilly, bitte.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Ich möchte Ihnen gerne noch einmal etwas Feedback zu dem geben, was die Kliniker gesagt haben. Vielleicht möchten die Kliniker heute auch nochmals dazu Stellung nehmen.

Wir haben zum einen eine Dynamik in einer Studie. Das heißt, in den ersten Monaten wird die Therapie eingestellt, sodass die Patienten über lange Zeit behandelt werden können. Dann sind sie stabil und erfreuen sich einer stabilen Lebensqualität oder haben vielleicht auch schon Vorteile in Bezug auf Symptomatik und andere Punkte. Dann kommt der Progress, und sie alle werden individuell mit ganz unterschiedlichen Behandlungen weiterbehandelt.

Wir unterliegen hier zum einen quasi den Regularien, die für die Zulassung einer Studie auferlegt sind. Das heißt, die Studienteilnehmer werden nachbeobachtet bis zum Erreichen des Endpunktes und 30 Tage danach. Aber was bedeuten nun diese Daten? Das haben wir mit den Klinikern diskutiert, und sie sind eigentlich dankbar dafür, wenn wir alles erfassen, was während der Behandlung passiert. Und hier können eben diese Endpunkte quasi gezeigt werden, beispielsweise Verbesserung der Fatigue, eine längere Stabilisierung des Auftretens von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, ganz besonders auch die Verzögerung des Auftretens von Schmerzen, was gerade bei Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom ganz prominent ist. Dies konnte hier deutlich länger stabilisiert werden, obwohl sich diese Symptome auch bei diesen Patienten verschlechtern. Aber sie konnten sich auf einem viel besseren Niveau lange halten. Deshalb sind diese Daten zur dauerhaften Verschlechterung bei allen operationalen Problemen, nämlich sozusagen dem Aufhören der Beobachtung, sehr wertvoll für die Kliniker. Das war für uns das, was wir daraus gezogen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stoffregen. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Herr Stoffregen, Sie haben erläutert, dass es im Prinzip bei den meisten Endpunkten – bei ein paar wie dem Schmerz kann man darüber diskutieren, ob man ihn überhaupt dauerhaft zulassen sollte – natürlich aus klinischer Sicht wünschenswert ist, den Verlauf über eine längere Zeit zu sehen. Allerdings glaube ich, dass Frau Nink eben Folgendes erläutern wollte: In dem Arm, in dem länger nachbeobachtet wird, weil der Progress später erfolgt – das ist in der Regel der Verumarm –, sind die Wahrscheinlichkeit und die Schnelligkeit, eine dauerhafte Verschlechterung zu erreichen, geringer, weil es reicht, wenn beispielsweise dort bei neun Beobachtungen einmal zwischendurch die Verschlechterung nicht mehr festgestellt wird; denn dann ist es keine dauerhafte Verschlechterung mehr. Wenn im anderen Arm, jetzt mal überspitzt gesagt, nur zu zwei Zeitpunkten, beobachtet wird, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass es als dauerhafte Verschlechterung gewertet wird, im Komparatorarm viel höher. – Das meinte sie mit den methodischen Problemen.

Sie haben jetzt darauf abgestellt, dass Sie es das letzte Mal auch so eingereicht haben und es mit dieser Operationalisierung akzeptiert wurde. Ich habe es eben in der Anhörung zuvor schon einmal kurz angesprochen; da war es nämlich auch Thema. Im Moment diskutieren wir das im G-BA intensiv. Das IQWiG hat sich damit methodisch beschäftigt; das hat Frau Nink erläutert: Es hilft uns, wenn zusätzlich – so habe ich das verstanden – zu den ohnehin präspezifizierten bestätigten Verschlechterungen wir auch die Daten zur erstmaligen Verschlechterung bekommen können, vor diesem Hintergrund, um sozusagen diese methodische Problematik zu adressieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller, für diese Klarstellung. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Die Frage ist, ob Sie diese Analysen nachreichen können. Ist es Ihnen möglich, so etwas kurzfristig aufzubereiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer, ich ziehe Sie vor.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir hören das, was Frau Müller und was Frau Nink sagen. Ja, das ist auch eine Diskussion, die jetzt eine Dynamik entwickelt hat. Sie haben gesagt, Sie haben es in der vorhergehenden Anhörung auch schon thematisiert, und wir sehen uns jetzt hier eigentlich auch nur als Teil einer Diskussion, die viele andere Studien oder viele Bewertungen ebenfalls betrifft.

Für mich ist das eine Entwicklung, dass man vielleicht zukünftig Studien anders auflegt. Die Studien, über die wir heute reden – ich gucke einmal in Richtung meiner medizinischen Kollegen –, sind ja auch schon ein paar Jahre alt, sodass sich immer auch eine Dynamik im Studiendesign und in der Art und Weise entwickelt, wie diskutiert wird, wie Inhalte aus der hier geführten HTA-Diskussion hier auch aufgenommen werden. Der Ausblick wird sicherlich sein, dass Studiendesigns an solche Diskussionen angepasst werden. Das haben wir schon oft gemacht, haben wir gesehen, wir haben uns schon deutlich verbessert als Gesamtpharmaindustrie, dort Studien so aufzusetzen, dass sie auch the State of the Art immer wieder abbilden.

Ihre Frage, ob wir es nachreichen können, müssten wir überprüfen. Im Augenblick sehe ich hier um mich herum eher ratlose Gesichter. Wir können auch noch mal hineinschauen, und ich kann Ihnen auch eine Rückladung dazu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich habe auch bei der Anhörung zuvor schon direkt an Frau ... (akustisch unverständlich) und Herrn Professor Wörmann geschrieben, dass wir dieses Thema mitnehmen. Das scheint eine aktuelle Diskussion zu sein, die in gewisser Weise etwas unerwartet kommt. „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war ja in vielen Fällen schon akzeptierter Standard. Diese Vorgehensweise, also der komplette Ausschluss dieser Daten, hat uns schon auch in diesem Falle etwas überrascht; denn wie gesagt, in der ersten Bewertung wurden diese Daten mit dieser Operationalisierung akzeptiert.

Einerseits verstehe ich methodisch, dass es natürlich mit dem fortschreitenden Unterschied in der Beobachtungsdauer schwierig wird. Andererseits wirft es aber schon auch irgendwie ein etwas merkwürdiges Licht auf die Bewertung, wenn das bei der ersten Bewertung akzeptiert wird, bei der zweiten, bei der die Nachbeobachtungsdauer länger wird, aber den Anschein erweckt, als gebe es hier gar keine verwertbaren Daten für die patientenberichteten Endpunkte, was ja nicht der Fall ist. Sie waren verwertbar, auch zu dem Zeitpunkt, als sie erstmalig bewertet waren. Damit aber, jetzt aufgrund der fortschreitenden Dauer – ja, ich verstehe, die Definition ist in diesem Punkt dann natürlich weniger aussagekräftig – die Daten als nicht verwertbar zu bezeichnen, haben wir durchaus unsere Probleme. Aber, wie gesagt, wir nehmen das dennoch mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde es gerne noch einmal inhaltlich bewerten. Wir führen ja seit Jahren diese Diskussion, dass wir das, was wir bildgebend erfassen, auch durch Patienten in mehreren Parametern zu erfassen versuchen. Wir haben das früher mal PFS+ genannt. Das heißt, es geht nicht einfach darum, dass sich Bilder verändern und ob sich die Befunde verbessern oder verschlechtern, sondern darum, dass der Patient es auch als solches erlebt. Insofern halten wir den Grundansatz, hier Brücken zu bauen, näher am Patienten dran zu sein – auch durch mehr zwischenzeitliche Befunde, die erhoben werden –, für eine Brücke, die wir uns gut vorstellen können.

Dass das jetzt schon, wenn das nachträglich so diskutiert wird, auch sozusagen regulatorisch relevant wird, finde ich im Moment auch schwierig, nachträglich erst eine Studie danach zu bewerten, obwohl die Parameter am Anfang nach außen anders vertreten worden sind. Aber das ist der Punkt, der uns wohl nicht so sehr betrifft.

Inhaltlich begrüßen wir sehr die Option, mehr und näher am Patienten erhobene Befunde zu verwenden. Wie bei der vorherigen Anhörung gesagt, halten wir es grundsätzlich für sehr begrüßenswert, sowohl die frühen als auch die späten Werte einzubeziehen, weil es praktisch ist. Der Zustand der Patienten ändert sich schnell. Es ist nicht bildgebend, sondern das Erlebte, was die Patienten daran haben; das ist das Wichtige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Welche Folgerungen wir sowohl bei der vorherigen Anhörung wie auch bei der jetzigen daraus ziehen, ist eine ganz andere Frage. Also, das ist jetzt noch nicht entschieden, sondern das Anliegen war jetzt nur: Wenn wir im Kopf jetzt schon bereit sind, diese Brücke zu bauen, und das IQWiG es eben auch entsprechend anmerkt, weil wir eben unter dem permanenten Eindruck dessen, was Sie ja an vielen Stellen gesagt haben, jetzt sagen: Okay, wir müssen da versuchen, so ein Kontinuum darzustellen, das ohne künstliche Zäsuren auskommt, und damit auch eben Unwuchten auszugleichen, die dadurch entstehen, dass irgendwo Patienten länger leben und dann eben größere Ausschläge zu verzeichnen sind.

Wenn wir das jetzt nur versuchen nachzutragen, dann ist dies keine nachträgliche Kritik an der Studie und komplette Remedur, sondern wir versuchen jetzt in einem laufenden Verfahren das Beste daraus zu machen, damit nicht in einem halben Jahr jemand kommt und sagt: „Ja, hättet ihr uns das damals gesagt, dann hätten wir euch dazu auch etwas liefern können.“

Also, wir setzen in diesem Verfahren keine neuen Standards, Herr Rasch, um das jetzt auch ganz klar an die Adresse des vfa zu sagen, sondern wir wollen nur andeuten, dass wir da ein bisschen flexibler geworden sind. – Und ich nehme wahr, Herr Wörmann, dass das auch in die Richtung geht, die Sie seit einigen Jahren predigen, unabhängig davon, ob das jetzt mit Plus, Minus oder sonst wie bezeichnet war. Wir haben schon viele verbale Konstruktionen gehabt; die Richtung ändert sich halt ein bisschen. Das ist einfach der Punkt.

Deshalb, Frau Kretschmer, ist das keine Kritik an Ihrer Studie. Ihre Leute haben ja darauf hingewiesen: „Ja, ihr wolltet es doch immer haben.“ – Ja, aber wir können ja auch klüger werden; also, es ist schwer vorstellbar. – Herr Wörmann, Sie haben Ihren Bildschirm an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Man muss da grundsätzlich immer offen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das war jetzt gut. Okay. – Frau Kretschmer, Sie hatten sich noch mal gemeldet.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein, das war die Replik darauf. Ich glaube, das Wichtige ist diskutiert. Auch wir hören zu, klar, und auch wir sehen, dass sich natürlich Studien in der Zukunft auch ändern können. Auch wir lernen, alle lernen wir gemeinsam, und die Studien in der Zukunft sehen sicherlich anders aus als heute.

Ich möchte noch einmal sagen: Wir haben vier Jahre Erfahrung mit Abemaciclib. Ich glaube, das, was in der Versorgung angekommen ist, unterstreicht das, was wir in den Studien auf der Auswertungsbasis, die wir hier vorgestellt haben, auch gesehen haben. Also, wenn wir da jetzt große Unterschiede sehen würden – das Produkt würde nicht angenommen, die Patientinnen würden von der Therapie runtergehen, weil es ihnen wegen der Nebenwirkungen doch wieder schlechter geht –, dann wäre es für mich eine andere Geschichte. Aber es ist schon eine Hausnummer, was man mit den Gesamtüberlebenszeiten bringt, worauf wir meines Erachtens doch stolz sein dürfen und womit die Patientinnen eine bessere Therapie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. – Ich schaue mal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Tesch, Sie haben die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich möchte noch einmal auf die Lebensqualitätsuntersuchungen eingehen, die sich natürlich auch im Wandel der Zeit befinden und bei denen sich auch die Methodik der Erhebung ändert.

Die Erhebung wurde in früheren Jahren ja durchaus so gemacht: Man hat den Patienten Lebensqualitätsbögen gegeben. Zu einem bestimmten Zeitpunkt, wenn er vielleicht in der

Praxis war, wurde der Fragebogen ausgefüllt: Wie geht es mir an diesem Tag? – Ein Kontinuum darzustellen, wobei man jeden Tag Lebensqualität abfragt, ist erst in neueren digitalen Medien möglich. Die Diggers werden hier eingesetzt; aber sie sind erst in den letzten zwei, drei Jahren in Studien getestet worden – ich weiß es nicht – und noch nicht in der Versorgungslandschaft angekommen.

Das wird man in der Zukunft anders machen. Hier möchte man in der Tat wissen: Wie geht es dem Patienten ununterbrochen während der gesamten Zeit? Welche Einflüsse haben die Nebenwirkungen – Übelkeit, Diarrhö und sonstige –, und welche Einflüsse haben die Verbesserungen aufgrund dessen, dass die Metastasen zurückgehen? Diese Datenlage werden wir erst in den nächsten drei, vier, fünf Jahren bekommen, möglicherweise erst nach der Zulassung der einzelnen Substanz. Aber die Daten sind extrem wichtig für uns und vor allem für die Lebensqualität der Patientinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch, für diese Anmerkung. – Ich schaue: Weitere Wortmeldungen? – Frau Müller, bitte

Frau Dr. Müller: Ich will noch eine ganz kurze Frage stellen, weil ich das Verfahren zu den viszeralen und ossären Metastasen am Anfang nach der Nutzenbewertung betreut habe.

Sie hatten eben noch einmal klargestellt, Professor Tesch, dass die Patientinnen mit ossären Metastasen tatsächlich die bessere Prognose haben, wie ich das auch noch im Kopf hatte. Da gab es schon einmal eine Effektmodifikation, allerdings nicht genau hier in dieser Indikation, aber beim Mammakarzinom.

Damals hatten wir diskutiert, dass der Umstand, dass der Effekt auf das Gesamtüberleben sich in der Subgruppenanalyse nur bei der viszeralen Metastasierung und nicht in der zugegebenermaßen extrem kleinen Subgruppe der Patientinnen mit rein ossärer Metastasierung zeigt – ich habe es eben mitgenommen –, möglicherweise auch damit zusammenhängen könnte – wir haben beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom das Problem oder eigentlich den Vorteil, dass die Patientinnen in der Regel recht lange leben –, dass dieser Effekt dort eben wegen der besseren Prognose erst später sichtbar wird, dass man es einfach nicht so früh sieht. Vielleicht könnten Sie dazu noch mal etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Tesch oder Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns die Unterlagen von damals auch genau angeschaut. Der kritische Punkt liegt, glaube ich, noch vier Jahre zurück. In den ersten Daten, die wir hier meines Erachtens sogar auch diskutiert haben, haben wir noch über Scores geredet. Es gibt Scores über die Prognose von Mammakarzinompatientinnen bei der Erstmetastasierung. Daran war unter anderem Professor Possinger von der Charité beteiligt. Sie haben also einen Score aufgebaut, und einer der Scorepunkte für ungünstige Prognose war viszerale Metastasierung. Es war aber immer so, dass das nie therapiesteuernd, sondern immer nur prognostisch relevant war. Es gibt nie eine Studie, die zeigte: In dieser bestimmten Situation ist die eine oder andere Therapie besser, mit der einzigen Ausnahme, dass bei der rein ossären Metastasierung wir jetzt zusätzlich durch osteoprotektive Therapie – Bisphosphonate oder RANKL-Antikörper – die Komplikationsrate vermindern und vielleicht sogar in Einzelfällen auch die Prognose verbessern können.

Nur noch kurz, um die Geschichte etwas auszuführen: Der Punkt mit der rein ossären oder auch viszeralen Metastasierung ist noch etwas komplexer, weil es auch eine Frage der Bildgebung ist. Wenn wir jetzt nicht mehr wie früher Knochenszintigramme machen, sondern zum Beispiel MRT grundsätzlich einsetzen, entdecken wir potenziell heute mehr viszerale Metastasen, als wir früher gesehen haben. Früher war die Diagnostik deutlich eingeschränkt, weil es nicht therapiesteuernd war. Damals wurde eben zum Beispiel nicht eine komplette MRT-Untersuchung gemacht, sondern ein Ultraschall – ganz früher noch ein Röntgenbild –, und jetzt wird komplett von oben bis unten durchgescannt. Das heißt, wir sehen heute mehr

Metastasen; also wird die Gruppe der Patientinnen mit nicht viszeralen, sprich, mit ossären Metastasen, zunehmend kleiner.

Ich erkläre nur, warum wir so vorsichtig sind und ich eben erklärt habe, warum das auch ein Kontinuum ist, von vielem abhängig, sowohl vom Verlauf der Krankheit, sicher auch von der Aggressivität, aber auch von der Art, wie wir grundsätzlich in der Diagnostik herangehen. Auch das ist etwas unterschiedlich. Das alles sind Gründe, warum wir uns so schrecklich schwertun, hier jetzt auf einmal – zum ersten Mal – zu sagen: Das ist jetzt prädiktiv für den Einsatz zum Beispiel von Abemaciclib. – Die Daten sind einfach nicht da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich glaube, dem ist wenig hinzuzufügen. Man hat natürlich heute auch die Methodik verbessert; man weiß natürlich auch, dass beispielsweise neue Mutationen auftreten, die dann einen Tumor aggressiver machen. Wenn er primär ossär metastasiert ist, kommen vielleicht nach ein, zwei Jahren dann Leber- und Lungenmetastasen hinzu. Es wird also nicht so stabil bleiben.

Herr Wörmann hat das statistisch völlig klar dargestellt. Das waren halt ältere Daten. Heute sieht man das ganze komplexe Bild: Es ist wesentlich heterogener, Patientengruppen sind heterogen, und man kann sie jetzt nicht in Subgruppen hineintun und sagen, okay, die viszerale versus die Knochenmetastasierung ist eine andere Entität, sondern das ist eigentlich eine Biologie, die sich im Laufe der Krankheitsprogression verändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Also, wenn man eine noch genauere Bildgebung machen würde, würde man wahrscheinlich bei noch mehr ossär Metastasierten eine viszerale Metastasierung finden, die sich jetzt erst später zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer sucht, der findet; jawohl. Okay. – Dann keine weiteren Fragen mehr? – Frau Kretschmer, dann dürfen Sie zusammenfassen, zum einen wirkstoffbezogen, zum anderen so die allgemeinen Disputationen und deren Zwischenergebnisse.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das mache ich gerne. – Was heute, glaube ich, sehr deutlich hervorkam, war die Diskussion um viszerale Metastasierung – wir haben es gerade noch einmal gehört –: Ein Ereignis in einem Heterogenitätstest, der einen positiven Effekt brachte, hat diese Diskussion ausgelöst. Wenn ich den Klinikern zuhöre, ist das nicht auf einen physiologischen Unterschied zurückzuführen. Wir sehen es auch nicht bei den anderen CDK4/6-Inhibitoren, wir sehen es auch nicht in der Gruppe der First-Line-Patientinnen – auch ganz wichtig –, sodass wir für uns immer noch meinen – und das sehe ich immer noch auch nach der Diskussion jetzt hier in der Anhörung so –, dass es sich hier um einen Zufallsbefund handelt. Die Diskussion über multiples Testen hatten wir bereits häufig – nicht schön, aber wir haben es, glaube ich, hier ausführlich diskutiert.

Wichtig ist: Die postmenopausalen Patientinnen gerade in der Second Line erreichen mindestens 14 Monate längeres Überleben. Es gibt einiges an Symptomaten, die wir dort verbessern konnten, so die Fatigue. Ich glaube, es waren Erbrechen und auch Schmerz, was wir bei den postmenopausalen Patientinnen verbessern konnten. Deswegen ist das für uns eine sehr heterogene bestätigende Wiederbewertung, die wir hier sehen. Die Metaanalyse unterstützt, macht die Daten robuster, der Effektschätzer wird noch ein bisschen besser als vorher, der Signifikanzwert hat sich nicht geändert. Daraus eine Unterteilung zu machen, sehen wir als überhaupt nicht gerechtfertigt an. Und es ist weit davon entfernt, konfirmatorisch zu sein. Deshalb sehen wir für die Gruppe der postmenopausalen Zweitlinienpatienten den beträchtlichen Zusatznutzen hier als absolut gerechtfertigt an.

Kommen wir noch einmal zu der Gruppe der First-Line-Patientinnen, über die wir hier in Bezug auf die Nachbeobachtungszeiten diskutiert haben. Wir haben auch diskutiert: Die Studie ist

die Studie, die Daten sind die Daten und the State of the Art war und ist State of the Art. Es ist immer noch eine sehr prädiktive Studie, die, wenn wir den Klinikern zuhören, sehr viel für die Erkenntnisse zur Behandlung der Patientinnen mit fortgeschrittenem metastasiertem Brustkrebs beigetragen hat.

Studien in der Zukunft werden sicherlich wieder anders aussehen. Wir checken die Nachfrage noch einmal. Herr Jantschak hat ja gefragt, ob wir noch mal schauen können, ob wir es nachliefern können. Wir gucken uns das noch mal an, wir melden uns bei Ihnen kurzfristig hierzu. Die Ergebnisse belegen Vorteile für die First-Line-Patientinnen, die mindestens sieben Monate länger überleben und auch hier positive Effekte haben – weniger Erbrechen, weniger Schmerz im Arm-Brust-Bereich – und die soziale Teilhabe als besser wahrnehmen. Insgesamt fühlen die Patientinnen sich mit einer Abemaciclib-Behandlung deutlich besser aufgehoben als unter einer reinen Fulvestrant-Behandlung.

Alles dies sind Effekte, die hier die Robustheit der Daten, die wir schon aus der MONARCH-2-Studie in 2020 bei Ihnen eingereicht haben, nochmals untermauern. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Damals hatten wir in dieser Gruppe keinen Zusatznutzen erhalten. Wir sind heute mit dem Effektschätzer sehr stark, sehr dicht, nahezu identisch zu dem der ITT der Gesamtpopulation – wir haben ja geschnitten – an der Stelle. Es ist nahezu identisch, und es gibt einen ähnlichen Fall – diese Replik kann ich leider nicht beiseitelassen – des CDK4/6-Inhibitors, wo ein ähnlicher Zustand war: Keine Signifikanz in der Teilpopulation; der Effektschätzer war nahezu identisch. Damals haben Sie einen Zusatznutzen gegeben, auch unter den Aspekten „Lebensqualität stabilisierend, verbessernd“, „Symptomatik stabilisierend, verbessernd“, sodass wir eindeutig auch in dieser Gruppe mit den postmenopausalen First-Line-Patientinnen einen erheblichen Zusatznutzen – einen beträchtlichen; wir wollen es nicht übertreiben –, einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt ansehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Frau Müller, Sie haben noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Frau Kretschmer, spielen Sie mit dem, was Sie eben ausgeführt haben, auf die Ribociclib-Bewertung an, –

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau.

Frau Dr. Müller: – damit, bei der Second Line ausnahmsweise das Gesamt-OS für die kleinere Subgruppe heranziehen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, identisch.

Frau Dr. Müller: Ich wollte nur wissen, ob Sie das meinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt wollte Frau Kretschmer doch eigentlich den Namen nicht nennen. – Der Hersteller von Ribociclib ist auch da. Möchte der noch etwas dazu sagen? – Nein, das ist erkennbar nicht der Fall. Das wäre doch schön, wenn wir hier im österlichen Frieden jetzt noch ein Gemetzel veranstalten könnten.

Dann bedanke ich mich, Frau Kretschmer, bei Ihnen für die Zusammenfassung und bei Ihrem Team für die Beantwortung der Fragen, ich bedanke mich bei Herrn Wörmann und bei Herr Tesch und kann nur sagen: Wir werden das jetzt nochmals im Gesamtzusammenhang betrachten und das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Tag, eine schöne Woche und frohe Ostern.

Schluss der Anhörung: 13:01 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-322-z Abemaciclib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Abemaciclib

[zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen:

- Operative Resektion
- Strahlentherapie
- Ovariectomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019 und 3. September 2020
- Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	<u>zugelassenes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Verzenio ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex®	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. • Metastasierendes Mammakarzinom.
Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	Faslodex ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> • die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder • mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. -in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben
Aromataseinhibitoren (nicht-steroidal):	
Anastrozol L02BG03 Arimidex®	Arimidex® ist angezeigt für die: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol L02BG04 Femara®	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vor-heriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. • Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.
Aromataseinhibitoren (steroidal):	
Exemestan L02BG06 Aromasin®	<ul style="list-style-type: none"> • adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. • Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gestagene:	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat®	<p>Megestat® ist angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezurrenente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal®	<p>Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metastasierendes Mammakarzinom • [...].

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:	
Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn®	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Everolimus L01XE10 Afinitor®	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Palbociclib L01XE33 IBRANCE®	IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Aromatasehemmer • in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Ribociclib L01XE42 Kisqali®	Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Abemaciclib L01XE50 Verzenios®	Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

PIK3-Inhibitor:

Alpelisib L01XX65 Piqray®	Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.
---------------------------------	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-322-z (Abemaciclib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews.....	15
3.3 Systematische Reviews	16
3.4 Leitlinien.....	70
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	95
Referenzen	98
Anhang	101

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AE	Adverse Events
AI	Aromatase Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
CBR	Clinical Benefit Rate
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CR	Complete Response
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen Receptor
ET	Endokrine Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2-	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativ
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor (HR)-positiv
ITC	Indirect Treatment Comparison
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic Breast Cancer
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PgR	Progesterone Receptor
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
RR	Relatives Risiko

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUCRA	cumulative ranking area
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to Treatment Failure
TTP	Time To Progression
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von prä- und postmenopausalen Frauen sowie Männern mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben und deren Krankheit fortschreitet

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2795 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (Leitlinienprogramm Onkologie) von Juni 2021 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 26 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [8].

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 vom 20. August 2020 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Anwendungsgebiet

Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

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

Hinweis: Der Beschluss vom 20. August 2020 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: a1) postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben und b1) Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant, oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:
 - Tamoxifen oder
 - Anastrozol oder
 - Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
 - Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nichtsteroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) Vom 3. September 2020.

Anwendungsgebiet

Der Beschluss vom 3. September 2020 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: a1) Postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, b1) Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie und b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Anastrozol oder
- Letrozol oder
- Fulvestrant oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:
 - Tamoxifen oder
 - Anastrozol oder
 - Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen Behandlung oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2020 [7].

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 einem Aromatasehemmer)) Vom 20. August 2020.

Anwendungsgebiet

Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

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

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist die Patientengruppe „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer)

Gültig bis: Patientengruppe a1) 31. Dezember 2022

Anwendungsgebiet

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

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

Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:
 - Tamoxifen oder
 - Anastrozol oder
 - Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
 - Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
 - Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
 - Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2021 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 18. Februar 2021

Anwendungsgebiet

Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven,

humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.

a1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind nicht vorhanden:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind vorhanden:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

b2) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [10].

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) Vom 22. März 2019

Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Palbociclib enthaltenen Feststellungen in der Fassung des Beschlusses vom 18. Mai 2017 bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppen b1 und b2 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

1. Die Angaben unter Palbociclib zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

„1. Beschluss vom: 18. Mai 2017 In Kraft getreten am: 18. Mai 2017 BAnz AT 16.06.2017 B2 2. Beschluss vom: 20. September 2018 In Kraft getreten am: 20. September 2018 BAnz AT 25.10.2018 B3 3. Beschluss vom: 22. März 2019 In Kraft getreten am: 22. März 2019 BAnz AT TT.MM.JJJJ Bx“

Anwendungsgebiet

2. Den Feststellungen unter „Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 09. November 2016):“ werden folgende Feststellungen angefügt:

„Hinweis: Der Beschluss vom 22. März 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des

Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: b1) Postmenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist und b2) Prä-/ perimenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist.“

3. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu den Patientenpopulationen „b1)“ und „b2)“ werden wie folgt gefasst:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

„b1) Postmenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen
oder
- Anastrozol
oder
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,
oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,
oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,
oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zheng J et al., 2020 [26].

Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This meta-analysis aimed to assess the efficacy and safety of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET) in hormonal receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC).

Methodik

Population:

- adults with HR+, HER2- advanced breast cancer

Intervention:

- CDK 4/6 inhibitors plus ET

Komparator:

- single-agent ET

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov., ASCO, ESMO and AACR databases from inception to October 10, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration and PRISMA recommendations

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs with 5043 women

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristic of nine included trials.

Study	Year	Phase	Histology	region	Regimen	Dose	Patients	Median age (year)	Treatment strategy for ABC
PALOMA-1 NCT00721409	2017	II	Postmenopausal women; ER +/HER2-ABC	International	Palbociclib + Letrozole vs Letrozole	Palbociclib 125mg daily, 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	165 (84/81)	63 64	First-line therapy
PALOMA-2 NCT01740427	2018	III	Postmenopausal women; ER +/HER2-ABC	International	Palbociclib + Letrozole vs Placebo+ Letrozole	Palbociclib 125mg daily, 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	666 (444/222)	62 61	First-line therapy
PALOMA-3 NCT01942135	2018	III	Women; HR +/HER2- ABC	International	Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Palbociclib 125mg daily 3 weeks on/ 1 week off; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	521 (347/174)	57 56	First-line or Subsequent-line ET; ≤1 line CT
MONALEESA-2 NCT01958021	2019	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Ribociclib+ Letrozole vs Placebo+ Letrozole	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	668 (334/334)	62 63	First-line therapy
MONALEESA-3 NCT02422615	2018	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Ribociclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	726 (484/242)	63 63	First-line or Second-line ET; no CT
MONALEESA-7 NCT02278120	2019	III	Pre- or peri-menopausal Women; HR+/HER2- ABC	International	Ribociclib+ TAM/ NSAI + Goserelin vs Placebo + TAM/ NSAI + Goserelin	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; 20mg qd; TAM 20mg qd OR LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd; Goserelin 3.6mg q4w	672 (335/337)	43 45	First-line ET; ≤1 line CT
MONARCH-2 NCT02107703	2019	III	Women; HR +/HER2- ABC	International	Abemaciclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Abemaciclib 150mg bid; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	669 (446/223)	59 62	First-line or Second-line ET; no CT
MONARCH-3 NCT02246621	2019	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Abemaciclib+ NSAI vs Placebo+ NSAI	Abemaciclib 150mg bid; LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd;	493 (328/165)	63 63	First-line therapy
MONARCH plus NCT02763566	2019	III	Postmenopausal women; HR+/HER2- ABC	International	Abemaciclib+ NSAI vs Placebo+ NSAI Abemaciclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Abemaciclib 150mg bid; LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	463 (207/99) (104/53)	- -	First-line therapy/ subsequent-line ET ≤1 line CT

ER+: Estrogen receptor positive; HR+: Hormonal receptor-positive; HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2-negative; ABC: Advanced breast cancer; NSAI: Nonsteroidal aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole); ET: endocrine therapy; CT: chemotherapy; LTZ: Letrozole; TAM: tamoxifen; NR: Not reached.

Qualität der Studien:

- all trials were at low risk of selection bias (random sequence generation and allocation concealment). Except for one trial was open-label trials, other RCTs were double-blind trials with low risk of performance bias. Most of the included randomized trials had a low risk of detection bias, reporting bias, and other bias. Eight of nine trials were at high risk of attrition bias because of more than 50% discontinued patients after randomization and receiving at least one dose of allocated intervention. However, objective progression or relapse caused approximately 50–80% of patients withdrew from the included RCTs. Such patients received other subsequent treatment with continuous follow-up. Therefore, the included studies had a low risk of incomplete outcome data. Indeed, the high attrition bias in the present study did not influence the result of this meta-analysis

Studienergebnisse:

- Compared with ET alone, CDK 4/6 inhibitors and ET combination improved in PFS (hazard ratio (HR) 0.54, 95% confidence interval (CI) 0.50–0.59, $p < 0.00001$) and OS (HR 0.77, 95% CI 0.69– 0.85, $p < 0.00001$), regardless of
 - ET strategies (HR 0.54, 95% CI 0.50–0.59 in PFS; HR 0.77, 95% CI 0.69–0.85 in OS),
 - treatment line of advanced disease (HR 0.52, 95% CI 0.46– 0.59 in PFS; HR 0.75, 95% CI 0.66–0.85 in OS) and
 - menopausal status (HR 0.54, 95% CI 0.50–0.58 in PFS; HR 0.76, 95% CI 0.68–0.84 in OS).

- Higher risk of grade 3/4 AEs (RR 2.66, 95% CI 2.44–2.90, $p < 0.00001$) were observed in the combination group than in the ET group.

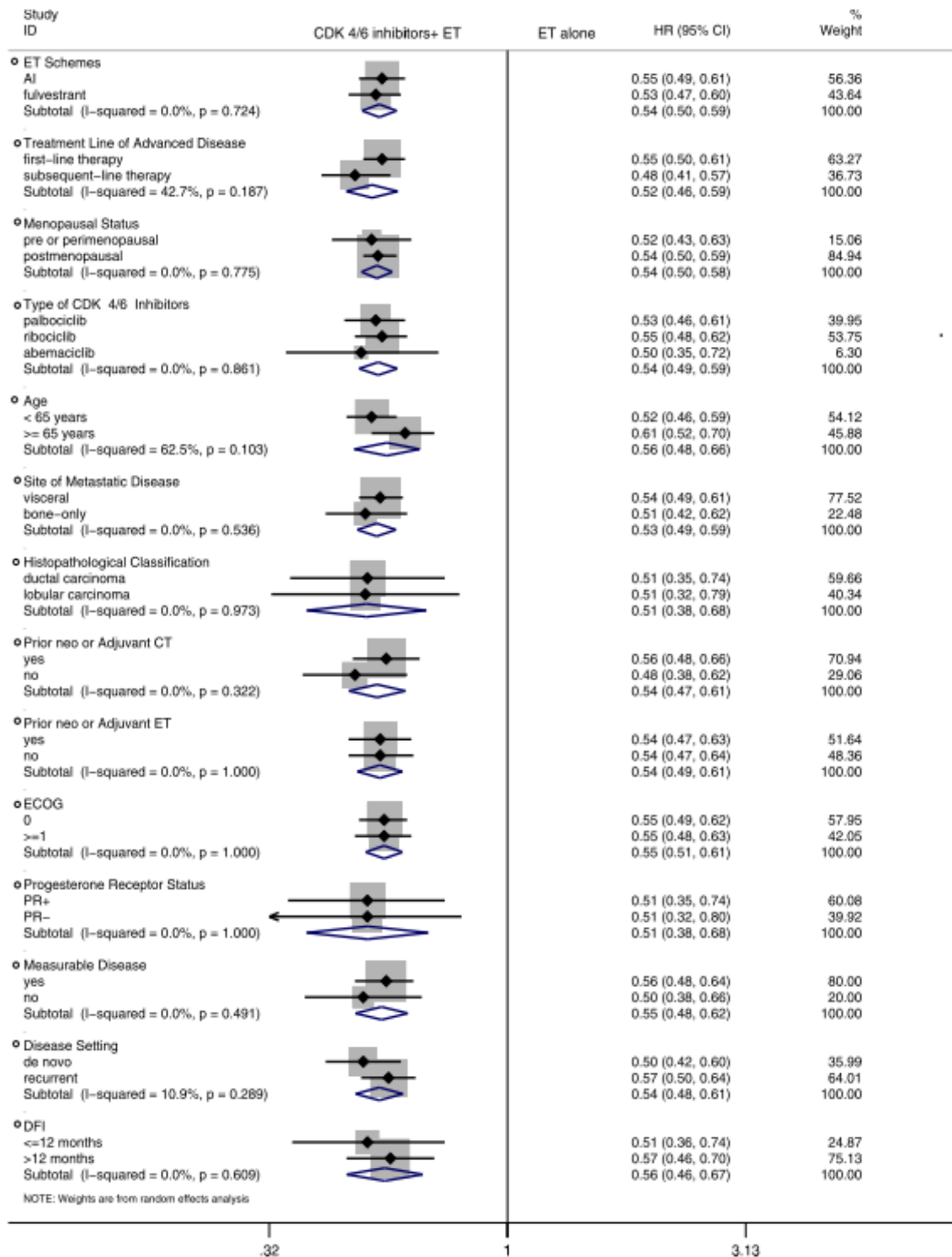


Fig 4. Forest plot of hazard ratio for progression-free survival (PFS) by subgroup analysis in CDK 4/6 inhibitors plus endocrine combination therapy and endocrine monotherapy. ET: endocrine therapy; AI: aromatase inhibitors; CT: chemotherapy; PR: progesterone receptor; DFI: disease-free interval.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combination therapy with CDK 4/6 inhibitors and ET prolongs survival in HR+/ HER2- ABC. This combination is a better therapeutic strategy than endocrine monotherapy in HR +/HER2- ABC, regardless of treatment line, menopausal status and other individual characteristics.

Xu L et al., 2018 [24].

A comparison of fulvestrant plus a targeted agent with fulvestrant alone in hormone receptor-positive advanced breast cancer that progressed on prior endocrine therapy: a meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of fulvestrant combined with a targeted agent compared with fulvestrant monotherapy in those hormone receptor-positive MBC patients progressed on prior endocrine therapy.

Methodik

Population:

- patients with hormone receptor-positive MBC progressed on previous endocrine therapy

Intervention:

- fulvestrant single agent

Komparator:

- fulvestrant plus targeted agents

Endpunkte:

- PFS, OS, overall response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- From January 1, 1990 to December 10, 2017 from the PubMed, Cochrane library, and Embase. The ClinicalTrials.gov network

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies were included with 3,910-hour positive MBC patients progressed on prior endocrine therapy

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of 13 trials eligible for meta-analysis

Author	Year	Phase	Regimens	Dose of FUL	Pathways inhibited	Targeted agents	Jadad score
Sledge GW ¹⁴	2017	III	FUL + abemaciclib/FUL	500 mg	CDK4/6	Abemaciclib	3
Zaman K ¹⁵	2015	II	FUL + selumetinib/FUL	500 mg	MEK1/2	Selumetinib	3
Adelson K ²³	2016	II	FUL + bortezomib/FUL	500 mg	Proteasome	Bortezomib	3
Cristofanilli M ¹²	2016	III	FUL + palbociclib/FUL	500 mg	CDK4/6	Palbociclib	3
Hyams DM ²⁴	2013	II	FUL + cediranib/FUL	250 mg	VEGF	Cediranib	3
Burstein HJ ¹⁶	2014	III	FUL + lapatinib/FUL	250 mg	HER1, HER2	Lapatinib	3
Clemons MJ ¹⁷	2014	II	FUL + vandetanib/FUL	500 mg	VEGF, EGFR	Vandetanib	3
Musolino A ²⁵	2017	II	FUL + dovitinib/FUL	500 mg	FGFR	Dovitinib	3
Baselga J ¹³	2017	III	FUL + buparlisib/FUL	500 mg	PI3K	Buparlisib	3
Kornblum NS ²⁶	2016	II	FUL + everolimus/FUL	500 mg	mTOR	Everolimus	3
Krop IE ²⁷	2016	II	FUL + pictilisib/FUL	500 mg	PI3K	Pictilisib	3
Di Leo A ²⁸	2017	III	FUL + buparlisib/FUL	500 mg	PI3K	Buparlisib	3
Robertson JF ²⁹	2013	II	FUL + ganitinib/FUL	500 mg	IGF-1/IGF-2	Ganitumab	3

Abbreviations: CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6; FUL, fulvestrant; HER1, human epidermal growth factor receptor 1; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

Qualität der Studien:

- All studies had a Jadad score of 3.

Studienergebnisse:

Table 2 Patients characteristics and outcomes in this meta-analysis

Author	No of patients	Postmenopausal status (%)	HER2 status	ORR (doublet agents vs single agent)	Median PFS (months, doublet agents vs single agent)	Median OS (months, doublet agents vs single agent)
Sledge GW ¹⁴	669	83	–	35% vs 16%	16.4 vs 9.3	–
Zaman K ¹⁵	42	100	–	5% vs 15%	3.7 vs 5.6	22.9 vs 19.4
Adelson K ²³	116	100	–	–	2.73 vs 2.69	–
Cristofanilli M ¹²	521	79	–	19% vs 9%	9.5 vs 4.6	–
Hyams DM ²⁴	62	100	NA	22% vs 8%	7.4 vs 3.7	–
Burstein HJ ¹⁶	291	100	±18%	20% vs 9%	4.7 vs 3.8	30 vs 26.4
Clemons MJ ¹⁷	129	100	±5%	0% vs 7%	5.8 vs 4.8	31 vs –
Musolino A ²⁵	97	100	–	28% vs 10%	5.5 vs 5.5	–
Baselga J ¹³	1,147	100	–	12% vs 8%	6.9 vs 5.0	–
Kornblum NS ²⁶	130	100	–	–	10.4 vs 5.1	–
Krop IE ²⁷	168	100	–	8% vs 6%	6.6 vs 5.1	–
Di Leo A ²⁸	432	100	–	8% vs 2%	3.9 vs 1.8	–
Robertson JF ²⁹	156	100	±7%	–	3.7 vs 5.4	–

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; NA, not available.

- Improvements of doublet-agents group were proven in terms of PFS (HR 0.73, 95% CI =0.63–0.86, P=0.000) and ORR (RR 2.07, 95% CI =1.67–2.58, P=0.000).
- Further subgroup analysis also demonstrated that fulvestrant in combination with a cyclin-dependent kinase (CDK4/6) inhibitor or a PI3K/mTOR inhibitor was associated with a superior efficacy (RR 2.72, 95% CI =1.93–3.83, P=0.000 and RR 1.60, 95% CI =1.15–2.23, P=0.005, respectively).
- The efficacy was comparable between the other combination strategies and fulvestrant alone. With respect to the adverse effects, adding a targeted agent to fulvestrant also produced more frequent grade 3/4 toxicities (RR 3.86, 95% CI =2.66–5.61, P=0.000).

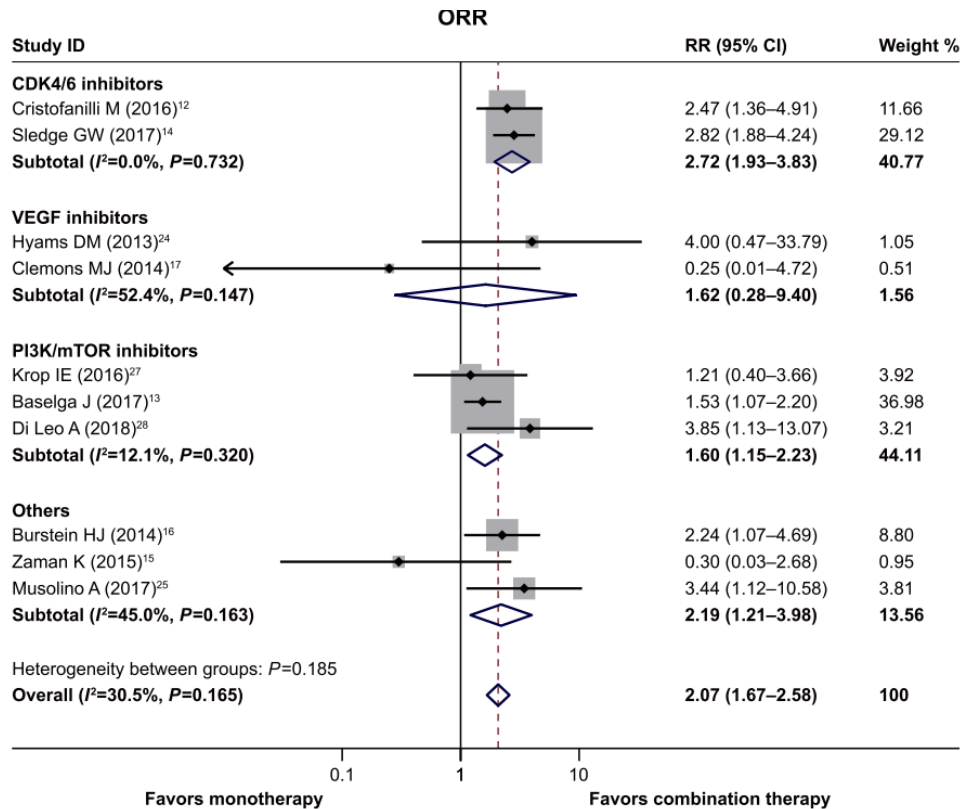


Figure 3 The pooled risk ratio (RR) and 95% CI for overall response rate.
Abbreviations: ORR, overall response rate; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6.

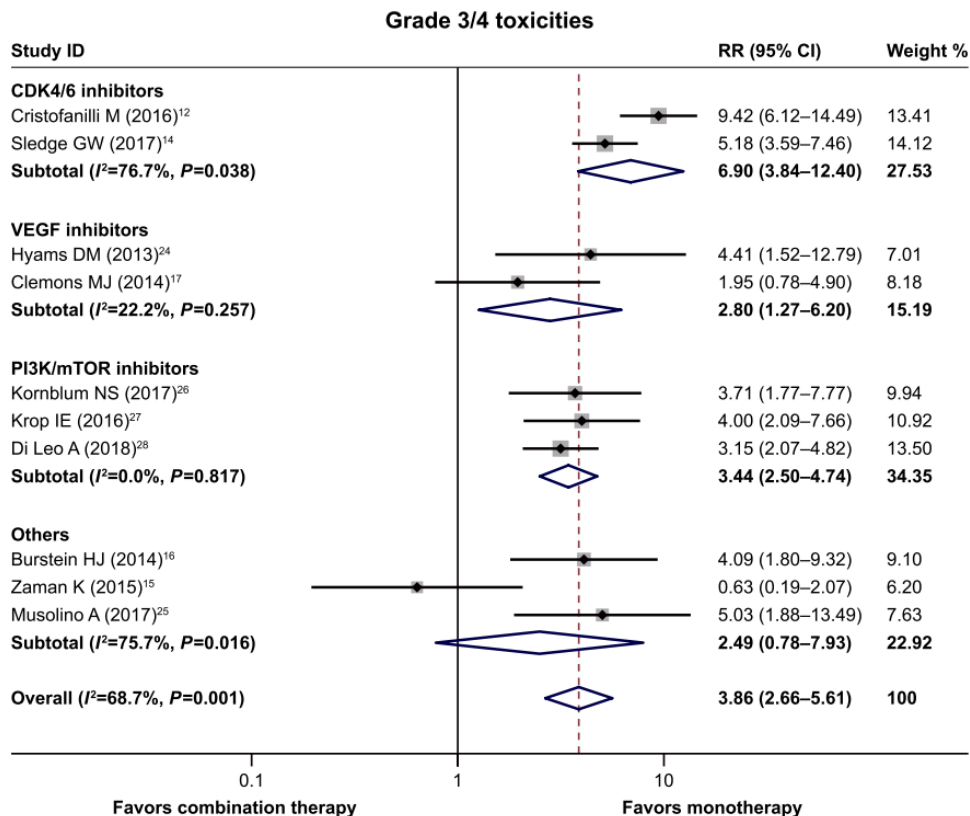


Figure 4 Forest plot of relative risk of treatment induced grade 3/4 toxicities.
Note: Weights are from random effects analysis.
Abbreviations: RR, risk ratio; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we validated the combination of a targeted agent with fulvestrant was associated with a superior benefit and more frequent AEs when compared with fulvestrant alone. This warrants that further studies focus on identification of those patients who will derive benefits from the combination strategy to aid treatment decisions.

Kommentare zum Review

- Einige Wirkstoffe (vgl. oben – Charakteristika der Population) in Deutschland nicht zugelassen

Zhang T et al., 2018 [25].

Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis.

Fragestellung

a network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to indirectly compare the efficacy of different targeted agents with fulvestrant for patients with hormone-receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor type 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) following progression on prior endocrine therapy.

Methodik

Population:

- HR+/HER2- women with ABC who have progressed or recurrence after previous endocrine therapy or targeted therapy.

Intervention/Komparator:

- fulvestrant plus any of the following treatments: palbociclib, abemaciclib, buparlisib, dovitinib, ribociclib, vandetanib, and everolimus, pictilisib, bortezomib, selumetinib, and placebo

Endpunkte:

- PFS and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library databases from inception to June 5, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 11 studies, including 4,178 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the 11 studies included in the network meta-analysis

Study (year)	Trial	Pathway inhibited	Disease stage	Intervention arm	Age (years)*	Sample size	Postmenopausal status (%)	HR+ status (%)	PET	ECOG PS (%) (0/1)	Median PFS (months)	Outcomes
Sledge et al (2017) ²³	MONARCH 2	CDK4/6	ABC	Abemaciclib + fulv Placebo + fulv	59 (32–91) 62 (32–87)	446 223	83.2% 80.7%	ER+: 100% PR+: 76.0% ER+: 100% PR+: 76.7%	AI	59.2/39.5 61.0/39.0	16.4 9.3	PFS/ORR
Musolino et al (2017) ²⁷	—	FGFR	LABC/MBC	Dovitinib + fulv Placebo + fulv	63 (44–82) 63 (38–82)	47 50	NR	ER+ and/or PR+: 100%	Tam and/or AI	59.6/38.8 56.0/40.0	5.5	PFS/ORR
Kornblum et al (2018) ³¹	PrECOG 0102	mTOR	MBC	Everolimus + fulv Placebo + fulv	61 (35–92) 61 (35–92)	66 65	NR	ER+ and/or PR+: 100%	AI	61/39 58/42	19.3	PFS/ORR
Baselga et al (2017) ³⁵	BELLE-2	PI3K	LABC/MBC/	Buparlisib + fulv Placebo + fulv	62 (55–69) 61 (54–68)	576 571	NR	ER+ and/or PR+: 100%	AI	58.0/40.0 60.0/37.0	6.9 5.0	PFS/ORR
Krop et al (2016) ³⁸	FERGI	PI3K– mTOR	LABC/MBC	Picitilisib + fulv Placebo + fulv	60 (36–90) 63 (40–82)	89 79	NR	ER+: 100% PR+: 65% ER+: 100% PR+: 73%	AI	NR	6.6 5.1	PFS/ORR
Cristofanilli et al (2016) ¹⁵	PALOMA-3	CDK4/6	MBC	Palbociclib + fulv Placebo + fulv	57 (30–88) 56 (29–80)	347 174	79% 79%	ER+ and PR+: 43% ER+ and PR+: 40%	AI	59.0/41.0 67.0/33.0	9.5 4.6	PFS/ORR
Clemons et al (2014) ³⁹	OCOZ ZAMBONEY	VEGF	MBC	Vandetanib + fulv Placebo + fulv	61.6 57.7	61 68	NR	ER+: 92% PR+: 77% ER+: 94% PR+: 69%	Tam and/or AI	54.0/44.0 53.0/40.0	5.8 4.8	PFS
Adelson et al (2016) ³⁰	New York Cancer Consortium	—	LABC/MBC	Bortezomib + fulv Fulv	59 (31–80) 57 (31–83)	57 59	NR	ER+: 100% ER+: 100%	PET	65/33 64/34	2.73 2.69	PFS
Di Leo et al (2017) ²⁴	BELLE-3	PI3K	LABC/MBC	Buparlisib + fulv Placebo + fulv	60 (54–68) 62 (55–69)	289 143	NR	NR	PET	60/39 64/34	8.3 12.0	PFS/ORR
Slamon et al (2018) ³²	MONALEESA-3	CDK4/6	ABC	Ribociclib+ fulv Placebo + fulv	63 (31–89) 63 (34–86)	484 242	NR	ER+: 99.4% PR+: 72.9% ER+: 99.6% PR+: 69.0%	Tam and/or AI	64.0/35.7 65.3/34.3	20.3 12.8	PFS
Zaman et al (2015) ³⁶	SAKK 21/08	SAKK 21/08	ABC	Selumetinib + fulv Placebo + fulv	66 (40–79) 69 (46–79)	22 20	NR	ER and/or PR ≥10%	Tam and/or AI	73 65	3.7 5.6	PFS/ORR

Note: *Age data presented as median (range) or mean.

Abbreviations: ABC, advanced breast cancer; AI, aromatase inhibitor; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ER+, estrogen-receptor positive; FGFR, fibroblast growth factor receptor; fulv, fulvestrant; LABC, locally advanced breast cancer; MBC, metastatic breast cancer; NR, not reported; ORR, objective response rate; PET, prior endocrine therapy; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PFS, progression-free survival; PR+, progesterone-receptor positive; Tam, tamoxifen.

Qualität der Studien:

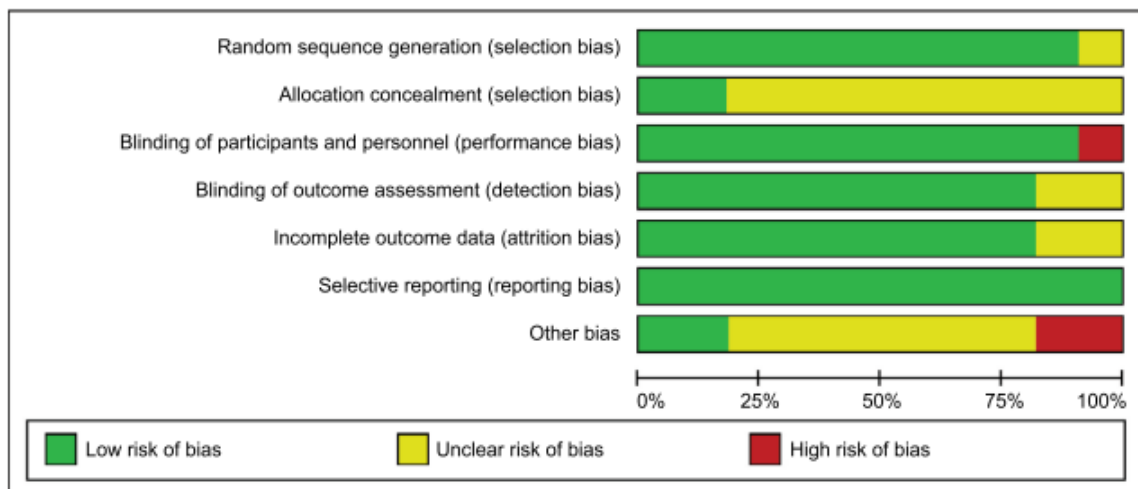


Figure 2 Cochrane risk of bias tool assessment (green: low risk of bias; red: high risk of bias; and yellow: unclear risk of bias).

Studienergebnisse:

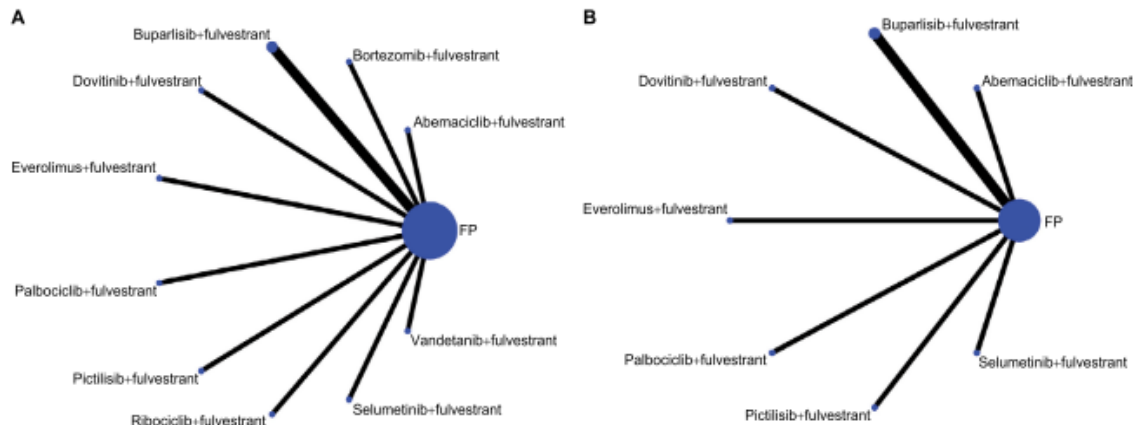


Figure 3 Network of eligible comparisons for network meta-analysis for PFS (A) and ORR (B).
Abbreviations: FP, placebo+fulvestrant; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival.

- In terms of the pooled hazard ratios (HRs) for PFS, palbociclib plus fulvestrant was superior to other target agents plus fulvestrant (HR=0.62, 95% credible interval [CrI]: 0.40–0.96; HR=0.62, 95% CrI: 0.47–0.96; for pictilisib plus fulvestrant and buparlisib plus fulvestrant, respectively).
- Ribociclib plus fulvestrant has no difference in abemaciclib plus fulvestrant and palbociclib plus fulvestrant (HR =1.02, 95% CrI =0.72–1.45; HR =1.22, 95% CrI =0.84–1.78).
- In terms of objective response rate, compared with placebo plus fulvestrant, abemaciclib plus fulvestrant, dovitinib plus fulvestrant, buparlisib plus fulvestrant, and palbociclib plus fulvestrant had a significant difference (odds ratio [OR] =2.84, 95% CrI =1.91– 4.31; OR =3.62, 95% CrI =1.21–12.48; OR =1.80, 95% CrI =1.25–2.60; and OR =2.52, 95% CrI =1.43– 4.72, respectively).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present study showed that palbociclib plus fulvestrant may be the optimal treatment for HR+/HER2– postmenopausal women with ABC after disease progression following endocrine therapy. However, direct comparisons are still needed to examine differences among different targeted agents plus fulvestrant.

Kommentare zum Review

- Einige Wirkstoffe (vgl. oben – Charakteristika der Population) in Deutschland nicht zugelassen

Ding W et al., 2018 [4].

The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To explore whether CDK4/6 inhibitors had a significantly benefit to treating hormone receptor-positive (HR-positive)/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-negative) advanced breast cancer

Methodik

Population:

- patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors

Komparator:

- K.A. siehe „Charakteristika der Population“

Endpunkte:

- progression-free survival, response, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library from January 1980 to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (2x Palbociclib, 2x Ribociclib, 2 Abemaciclib) records containing 3182 patients

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of included studies and outcome events.

Trials	Fin 2014 ⁽⁸⁾	Fin 2016 ⁽⁹⁾	Hortobagyi 2016 ⁽¹⁰⁾	Cristofanilli 2016 ⁽¹¹⁾	Sledge 2017 ⁽¹²⁾	Goetz 2017 ⁽¹³⁾
Information of the included trials						
Regions	50 sites in 12 countries	186 sites in 17 countries	223 sites in 29 countries	144 sites in 17 countries	142 sites in 19 countries	158 sites in 22 countries
Phases	I	II	II	II	III	II
Accrual dates	December 22, 2009, and May 12, 2012	February 2013 and July 2014	January 24, 2014, and March 24, 2015	October 7, 2013, and August 26, 2014	August 7, 2014, and December 29, 2015	November 18, 2014, and November 11, 2015
Inclusion criteria and study design	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Any menopausal status; HR+, HER2- ABC; second-line	Any menopausal status; HR+, HER2- ABC; second-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line
Study design	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5mg daily) vs placebo + letrozole (2.5mg daily)	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5mg daily) vs placebo + letrozole (2.5mg daily)	Ribociclib (600mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5mg daily) vs placebo + letrozole (2.5mg daily)	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + fulvestrant (500mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500mg every 28 d)	Abemaciclib (150mg twice daily every 28 d) + fulvestrant (500mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500mg every 28 d)	Abemaciclib (150mg twice daily every 28 d) + anastrozole (1mg daily) or letrozole (2.5mg daily) vs placebo + anastrozole (1mg daily) or letrozole (2.5mg daily)
Patient demographic characteristic						
Age, y	T: 63 (54-71) C: 64 (56-70)	T: 62 (30-89) C: 61 (28-88)	T: 62 (23-91) C: 63 (29-88)	T: 57 (30-88) C: 56 (29-80)	T: 59 (32-91) C: 63 (29-88)	T: 63 (38-87) C: 63 (32-88)
No. of patients	T: 84 C: 81	T: 444 C: 222	T: 334 C: 334	T: 347 C: 174	T: 446 C: 223	T: 328 C: 165
Outcomes assessment						
Primary end point	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival
Secondary end point	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response rate, the clinical benefit response	Objective response rate, the clinical benefit response

ABC = advanced breast cancer, C = control group, HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative, HR+ = hormone receptor positive, T = treatment group (also known as CDK4/6 inhibitor group).

Qualität der Studien:

- For allocation concealment, the risk of bias was unclear in 3 RCTs with an allocation scheme which was not mentioned in the trials. For random sequence generation, the risk of bias was unclear in 2 RCT studies. For the performance bias and detection bias, the risk was high in one study and unclear in another. Except these 3 outliers, no high or unclear risk of bias was observed in any other studies.

Studienergebnisse:

- The result showed the CDK4/6 inhibitor group had a longer progression-free survival (PFS) (hazard ratio=0.51; 95% confidence interval [CI], 0.46-0.57, P < .00001), a better

objective response (risk rate=1.53; 95% CI, 1.35–1.74, $P < .00001$), as well as a better clinical benefit response (risk rate=1.29; 95% CI, 1.13–1.47, $P=.0001$).

- Besides, subgroup analyses of PFS according to stratification factors and other baseline characteristics confirmed a great performance of CDK4/6 inhibitors across the all subgroups.
- As for neutropenia, all grades of it were substantially more frequent in the CDK4/6 inhibitor group (65%), compared with the control group (5%). Interestingly, grade 3 or 4 neutropenia was found among 43% of patients in the CDK4/6 inhibitor group and among 1% of patients in the control group. Meanwhile, leucopenia with all grades also appeared much more common in the CDK4/6 inhibitor group than in the control group (35% and 3% respectively), especially grade 3 or 4 leucopenia. Furthermore, infection, fatigue, nausea, anemia, thrombocytopenia, alopecia, nausea, rash, constipation, vomiting, and stomatitis were also more common in the CDK4/6 inhibitor group. Serious adverse events from any cause were occurred among 308 (19%) persons of 1974 patients in the CDK4/6 inhibitor group, and among 121 people (12%) of 1185 patients in the control group.

Subgroup sensitivity and analysis for progression-free survival			
	HR (95% CI)	P	\bar{F}, %
1. Subgroup analysis			
Age			
<65 y	0.50 (0.44–0.57)	<.00001	11
≥65 y	0.56 (0.47–0.67)	<.00001	0
Visceral metastasis			
Yes	0.57 (0.47–0.62)	<.00001	0
No	0.50 (0.42–0.59)	<.00001	23
Bone-only metastasis			
Yes	0.47 (0.34–0.65)	<.0001	17
No	0.56 (0.47–0.66)	<.00001	35
Race			
Asian	0.46 (0.36–0.59)	<.00001	0
Non-Asian	0.56 (0.49–0.64)	<.00001	24
Disease-free interval			
<12 mo	0.51 (0.38–0.68)	<.00001	20
≥12 mo	0.48 (0.37–0.61)	<.00001	0
Newly metastatic disease			
Yes	0.58 (0.43–0.79)	.0005	33
No	0.55 (0.45–0.67)	<.00001	0
Previous hormonal therapy			
Yes	0.48 (0.40–0.56)	<.00001	0
No	0.56 (0.48,0.66)	<.00001	0
Previous chemotherapy			
Yes	0.51 (0.43–0.61)	<.00001	0
No	0.51 (0.41–0.62)	<.00001	47
ECOG performance status			
0	0.55 (0.45–0.65)	<.00001	0
1 or 2	0.55 (0.46,0.67)	<.00001	0
Hormone-receptor status			
ER and PR-positive	0.55 (0.45–0.67)	<.0001	0%
Other	0.48 (0.36–0.64)	<.00001	0%
Palbociclib vs ribociclib vs abemaciclib			
Palbociclib	0.51 (0.43–0.60)	<.00001	37
Ribociclib	0.56 (0.43–0.72)	<.00001	—
Abemaciclib	0.49 (0.41,0.59)	<.00001	0
First-line vs second-line			
First-line	0.56 (0.48–0.65)	<.00001	0
Second-line	0.46 (0.39–0.55)	<.00001	—
2. Sensitivity analysis			
Excluding Finn 2014 trial	0.51 (0.46–0.58)	<.00001	3

Anmerkung/Fazit der Autoren

CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the PFS and improve the objective response or clinical benefit response, which was confirmed in every subgroup of the meta-analysis we performed. Adverse events are reversible, and the rate of discontinuation due to adverse events is low. Further studies should focus on whether treating with CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the overall survival of patients with advanced breast cancer.

And PALOMA-3 studied the combination of palbociclib and fulvestrant as a second-line treatment for premenopausal and postmenopausal patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer and progression after prior endocrine therapy. Adding palbociclib to endocrine therapy with fulvestrant clinically led to a significant improvement in median PFS from 3.8 months (95% CI, 3.5–5.5) to 9.2 months (95% CI, 7.5 to not estimable). The difference in PFS rates between PALOMA2 and PALOMA-3 might be caused of the fact that different studies recruited different patient populations (endocrine-sensitive disease vs endocrine-resistant disease, first-line therapy vs second-line therapy).

Kommentare zum Review

- Eingeschlossene Studien umfassen first- oder secondline endocrine setting

Messina C et al., 2018 [17].

CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Fragestellung

We performed a meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to better define the benefit and the risk of CDK4/6 inhibitors plus ET for endocrine-sensitive or endocrine-resistant population in metastatic HR+/HER2– breast cancer.

Methodik

Population:

- Patientes with metastatic HR+/HER2– breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET)

Komparator:

- ET

Endpunkte:

- PFS, ORR, Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library with no data restriction was carried out up to 30 June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Incomplete outcome data addressed bias assessment: Adequate sequence generation, Allocation concealment, Masking, Free of selective reporting

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4.578 patients

Charakteristika der Population:

- 5 RCTs first-line
- 2 RCTs second-line
- 1 RCT first and second-line
- Five trials out of eight enrolled patients in endocrine-sensitive setting (7–9, 12, 13; 12, 13), two were carried in endocrine-resistant setting (10, 11), and only one trial included women ET naïve or who progressed to one prior line of ET (14).

10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata S, Harbeck N, Zhang K et al (2016) Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17(4):425–439

11. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A (2017) MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 35(25):2875–2884

14. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G (2018) Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>

- Genaue Beschreibung der Studien siehe Anhang 1

Qualität der Studien:

Table 2 Risks of bias assessment of the randomized studies included in the present meta-analysis

Trial	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Masking	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
MONALEESA-2 [9]	A computer-generated randomization schedule was used	Parallel assignment	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONARCH-2 [11]	A computer-generated randomization schedule was used	Web-based randomization scheme	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONARCH-3 [12]	A computer-generated randomization schedule was used	Centralized interactive Web response system	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
PALOMA-1 [7]	A computer-generated randomization schedule was used	Centralized interactive Web-based randomization system	Open label design	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported
PALOMA-2 [8]	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
PALOMA-3 [10]	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONALEESA-3	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONALEESA-7	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature

Studienergebnisse:

- PFS: A total of 2009 patients were enrolled in the CDKi plus ET arm and 1381 in the ET arm.
 - The addition of CDKi to ET was associated with a statistically significant PFS benefit (HR 0.55, 95% CI 0.50–0.62) for metastatic HR+/ HER2– breast cancer patients in endocrine-sensitive setting. Moreover, combination treatment improved PFS both in

women with visceral metastasis at presentation (HR 0.55, 95% CI 0.47–0.65) and in those with non-visceral metastasis (HR 0.56, 95% CI 0.46–0.68).

- Three phase III trials [10, 11] assessed the efficacy of CDKi plus ET versus ET alone and reported PFS HRs in endocrine-resistant setting: hence results were suitable for our meta-analysis (Fig. 2b). A total of 791 women were enrolled in the CDKi plus ET arm and 395 in the ET arm. All the women included in the two trials had been previously treated with ET. The addition of CDKi to ET was associated with a statistically significant PFS benefit (HR 0.51, 95% CI 0.43–0.61). The PFS advantage was significantly maintained both in patients with visceral metastasis (HR 0.47, 95% CI 0.38–0.58) and in those with non-visceral metastasis (HR 0.56, 95% CI 0.43–0.73).

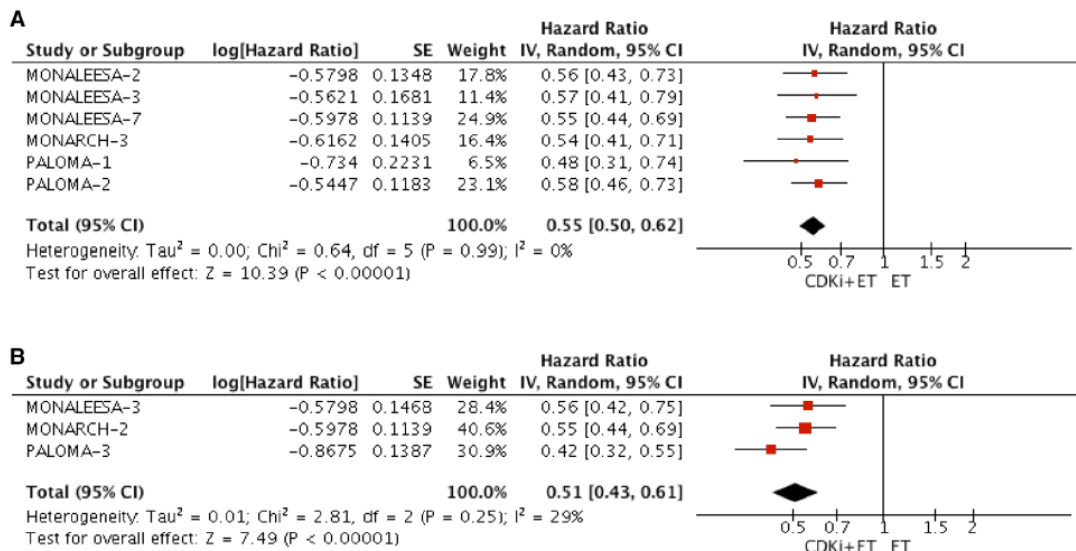


Fig. 2 Forest plot of hazard ratios (HRs) for progression-free survival (PFS) in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b) advanced HR+ HER2- breast cancer women. Pooling

HRs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. CDKi cyclin-dependent kinase inhibitor, ET endocrine therapy

- Response: One phase II trial [7] and four phase III trials [8, 9, 12, 13] included in our systematic review reported on ORR events occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm, respectively (Fig. 4). A total of 871 ORR events occurred among 1525 patients treated with CDKi plus ET, and 786 in the 1139 women receiving ET alone.
 - The combination of CDKi plus ET significantly improved the ORR compared to ET alone (ORs: 0.62, 95% CI 0.52–0.73) (Fig. 4a).
 - Two phase III trials reported the OR events occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm, respectively, in endocrine-resistant setting: hence results were suitable for our meta-analysis (Fig. 4b). A total of 570 ORR events occurred among 793 patients treated with CDKi plus ET and 350 in the 397 women assigned to fulvestrant alone. The addition of CDKi–ET was associated with a statistically significant ORR benefit (ORs 0.33, 95% CI 0.24–0.47).

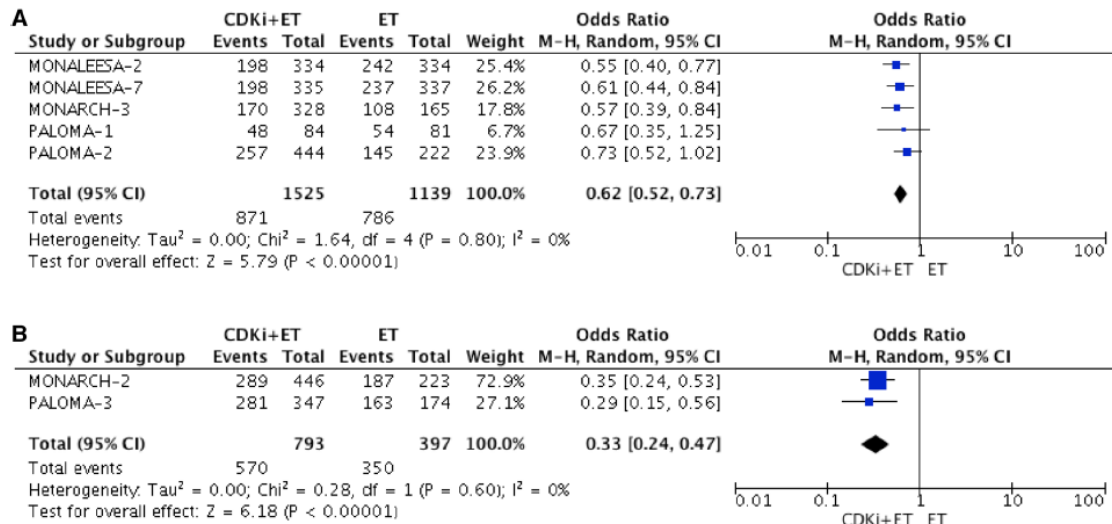


Fig. 4 Forest plot of Odds ratios (ORs) objective response rate (ORR) in seven randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive disease (a), endocrine-resistant disease (b) in advanced or metastatic HR+ HER2–

breast cancer women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy, *ORs* Odds ratios

- **Toxicities:** All the trials included in our systematic review reported G3–G4 AEs occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm (Fig. 5a). A total of 1107 out of 1541 patients (71.8%) treated with CDKi plus ET developed G3–G4 AEs compared to 313 out of 1127 women (27.8%) assigned to treatment with ET alone in endocrine-sensitive setting. The pooled ORs was 7.51 (95% CI 5.52–10.21), indicating a much higher probability of developing ≥ G3–G4 AEs for patients treated with CDKi and ET (Fig. 5a); however, significant heterogeneity between the four studies emerged (I² 63%).
 - Two phase III trials [10, 11] included in our systematic review assessed the activity of CDKi plus ET vs ET alone in endocrine-resistant setting: hence again results were suitable for our meta-analysis. A total of 506 out of 791 patients (64%) treated with CDKi plus ET, and 82 out of 395 women (20.7%) assigned to ET alone developed G3–G4 AEs. The pooled ORs was 7.09 (95% CI 3.53–14.25), again indicating a much higher probability of developing G3–G4 AEs for patients treated with CDKi plus ET (Fig. 5b); however, significant heterogeneity between the two studies emerged (I² 83%).
 - Again, we pooled together the eight randomized trials to assess the global impact in terms of G3–G4 AEs of combining CDKi with ET compared to ET alone. A total of 2006 out of 2815 patients (71.2%) treated with CDKi plus ET and 411 out of 1763 women (23.3%) assigned to ET alone developed G3–G4 AEs. The pooled ORs was 9.64 (95% CI 6.00–15.49), indicating a much higher probability of developing G3–G4 AEs for patients treated with CDKi and ET (Fig. 5c); significant heterogeneity between the eight studies emerged (I² 90%). However, the increased chance of developing G3–G4 toxicities for patients treated with CDKi plus ET may be influenced mostly by the odds to develop G3–G4 neutropenia (OR 10.88, 95% CI 6.53–18.14; Fig. 6).

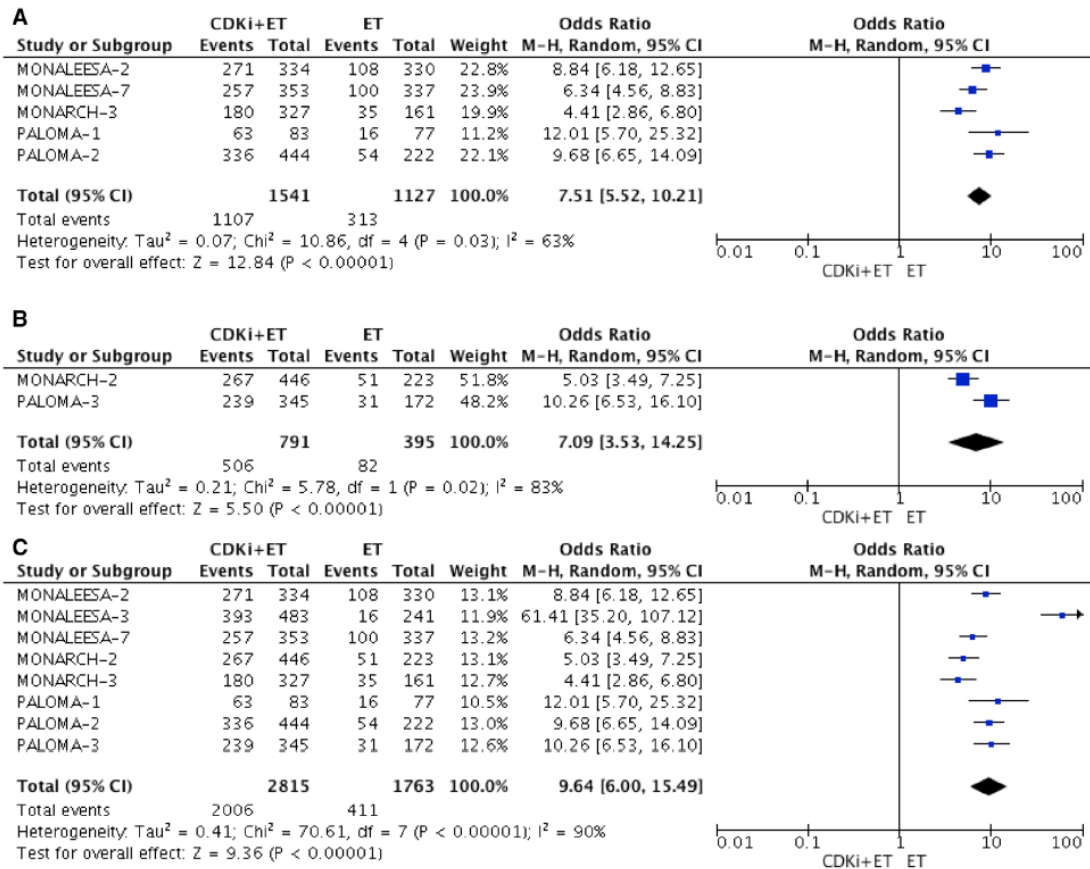


Fig. 5 Forest plot of odds ratios (ORs) for \geq G3–G4 AE in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b), and overall population in advanced HR+ HER2– breast cancer

women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy, *ORs* odds ratios

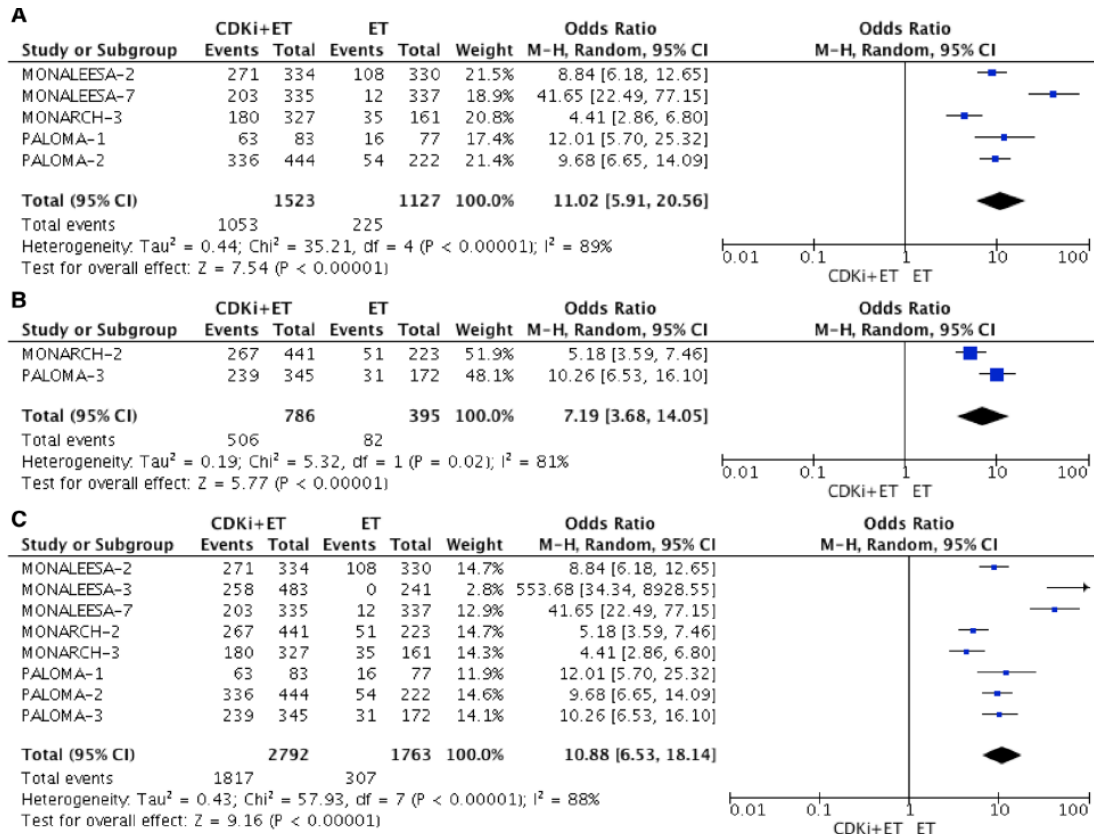


Fig. 6 Forest plot of odds ratios (ORs) for \geq G3–G4 neutropenia in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b), and overall population (c) in advanced HR+ HER2–

breast cancer women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. CDKi cyclin-dependent kinase inhibitor, ET endocrine therapy, ORs odds ratios

Anmerkung/Fazit der Autoren

Emerging data provide a new standard treatment for advanced HR+/Her2– breast cancer, regardless of menopausal status, prior hormonal/chemotherapy treatments delivered, sites of metastasis. However, benefits should be balanced with longer treatment duration, toxicities, and costs. Mature OS data are awaited. Head-to-head trials are warranted to compare the efficacy of CDKi plus ET or chemotherapy especially for women with high tumour burden and visceral metastases in order to improve patient's selection and maximize the benefit from the combined approach.

Kommentare zum Review

- Eingeschlossene Studien umfassen firstline und/oder secondline endocrine therapy, Analysen getrennt nach setting, wobei in den Analyse unklar ist, inwiefern eine Endokrine-Therapie der 2. Linie vorrangig

Patterson-Lomba O et al., 2019 [19].

Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer

Fragestellung

We conducted a systematic review and assessed the feasibility of an indirect treatment comparison (ITC) to characterize the comparative efficacy of endocrine-based therapies in this setting.

Methodik

Population:

- Premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer

Intervention/Komparator:

The interventions will include at least one of the following therapies, either as monotherapy or as part of a combination therapy:

- Endocrine therapy: letrozole, anastrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant
- Targeted therapy: palbociclib, ribociclib/LEE011, abemaciclib
- Chemotherapy: capecitabine, doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, cyclophosphamide, eribulin

Endpunkte:

- At least one of the following outcomes is reported:
- Efficacy outcomes: Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS), Time to progression (TTP), Overall response rate (ORR)
- Safety outcomes: Adverse events (AEs), Serious AEs (SAEs), Discontinuation due to AE, All-cause discontinuation
- HRQOL outcomes: European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BR23), Functional assessment of cancer therapy for breast cancer (FACT-B), EQ-5D, Other QoL measures

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (2007-December 26, 2017), MEDLINE (R) In-Process (2007-December 26, 2017), EMBASE (2007 week 1-2017 week 52), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (2007-December 19 2017), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2007-November 2017), and Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (2007-2017). The search also included several conference proceedings.

Qualitätsbewertung der Studien:

- adapted from the "Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care"

TABLE 4 Quality assessment

Trial no. (acronym)	PALOMA-3	MONARCH-2	KCSG BR10-04	MONALEESA-7
Was randomization carried out appropriately?	Yes	Yes	Not clear	Yes
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Yes	Yes	N/A ^a	Yes
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?	Yes	Yes	N/A ^a	Yes
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	No	Yes	Not clear	No
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	No	No	No	No
Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data	Yes	Yes	Not clear	Yes

Abbreviation(s): N/A, not applicable.
^aKCSG BR10-04 is an open label trial.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs

Charakteristika der Population:

- The sample size per treatment arm of premenopausal women in the identified trials was relatively small (range, 36-72), except for the MONALEESA-7 trial (335-337)
- MONALEESA-7 trial is the only trial in the first-line treatment setting for metastatic disease, whereas the patient population in the other trials had progressed after prior ET either in the metastatic setting, and in the case of MONARCH 2, patients either progressed ≤ 12 months after adjuvant ET or while receiving ET for mBC.

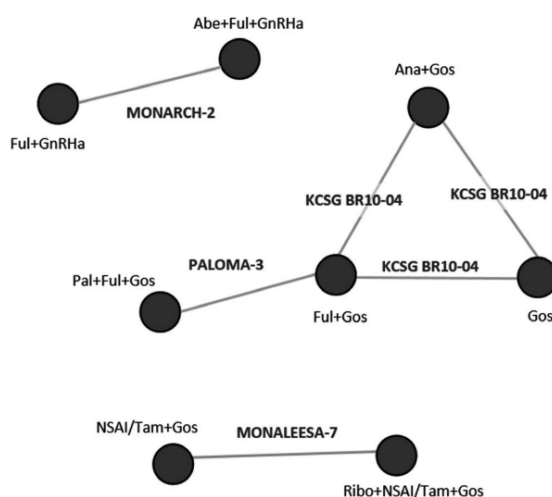


FIGURE 2 Evidence networks for PFS hazard ratio.
 Abbreviations: Abe, abemaciclib; Ana, anastrozole; ET, endocrine therapy; Ful, fulvestrant; GnRH, gonadotropin-releasing hormone agonist (eg, goserelin); Gos, goserelin; NSAI, non-steroidal aromatase inhibitors; Pal, palbociclib; PFS, progression free survival; Ribo, ribociclib; Tam, tamoxifen

TABLE 2 Baseline characteristics

Characteristics ^a	PALOMA-3*		MONARCH-2		KCSG BR10-04*			MONALEESA-7*	
	Palbociclib + fulvestrant + goserelin	Placebo + fulvestrant + goserelin	Abemaciclib + fulvestrant + GnRHa	Placebo + fulvestrant + GnRHa	Fulvestrant + goserelin	Anastrozole + goserelin	Goserelin alone	Ribociclib + NSAI/ tamoxifen + goserelin	Placebo + NSAI/ tamoxifen + goserelin
Trial phase	III		III		II			III	
Sample size, N	72	36	72	42	44	47	47	335	337
Age (y)	NR ^b		NR ^b		NR ^b			NR ^b	
Median (Range)	NR ^b	NR ^b	46 (32-57)	47 (32-66)	42.9 (28.0-53.0)	44.1 (23.0-53.0)	42.3 (32.0-55.0)	43 (25-58)	45 (29-58)
Race/Ethnicity, N (%)									
White	37 (51.4)	21 (58.3)	14 (19.4) ^c	16 (38.1) ^c	NR	NR	NR	187 (55.8)	201 (59.6)
Asian	31 (43.1)	13 (36.1)	51 (70.8) ^c	24 (57.1) ^c	NR	NR	NR	99 (29.6)	99 (29.4)
Black	NR ^b	NR ^b	NR ^c	NR ^c	NR	NR	NR	10 (3.0)	9 (2.7)
Native American	NR	NR	NR ^c	NR ^c	NR	NR	NR	3 (0.9)	3 (0.9)
Other	4 (5.6) ^d	2 (5.6) ^d	7 (9.7) ^d	2 (4.7) ^d	NR	NR	NR	16 (4.8) ^d	7 (2.1) ^d
Unknown	NR	NR	NR ^c	NR ^c	NR	NR	NR	20 (6.0)	18 (5.3)
Performance status, N (%)									
ECOG 0	NR	NR	NR	NR	27 (61.4)	26 (55.3)	31 (66.0)	245 (73.1)	255 (75.7)
ECOG 1	NR	NR	NR	NR	16 (36.4)	19 (40.4)	16 (34.0)	87 (26.0)	78 (23.1)
ECOG 2	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ECOG >2	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	NR	NR	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.9)
Prior therapy, N (%)									
Endocrine therapy	72 (100.0)	36 (100.0)	72 (100)	42 (100)	NR	NR	NR	127 (37.9) ^e	141 (41.8) ^e
Chemotherapy	23 (31.9) ^f	12 (33.3) ^f	NR	NR	10 (22.7)	10 (21.3)	12 (25.5)	185 (55.2) ^g	185 (54.8) ^g
Cancer stage, N (%)									
Locally advanced	NR	NR	0 (0.0) ^c	0 (0.0) ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Metastatic	NR	NR	72 (100.0) ^c	42 (100.0) ^c	44 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	334 (99.7)	336 (99.7)

Abbreviation(s): ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist (eg, goserelin); NR, not reported; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor.

^aBaseline characteristics are for the entire trial population. Trials with * have 100% pre- or peri-menopausal population or report baseline characteristics for the pre- or peri-menopausal population.

^bAge was reported as number and percentage for the following age groups: ≤40, 40-50, and >50 y old.

^cThe data has been extracted from the 2018 ASCO Annual Meeting Presentation.

^dOther includes Black, Native American and etc when these categories have not been reported separately.

^ePrior (neo) adjuvant endocrine therapy.

^fPrevious chemotherapy in metastatic setting. Subjects are counted for each treatment of metastatic disease (± neoadjuvant) received.

^gCalculated as the sum of chemotherapy for (neo) adjuvant only and advanced disease.

Qualität der Studien:

- The included trials were all well-conducted and the risk of bias was low to moderate, with concealment of allocation (with the exception of KCSG BR10-04).

Studienergebnisse:

- PFS HR for the premenopausal population was reported in PALOMA-3 (palbociclib vs placebo arm: 0.50 [0.29-0.87]), MONARCH-2 (abemaciclib vs placebo arm: 0.45, [0.26-0.75]), KCSG BR 10-04 (fulvestrant + goserelin vs goserelin: 0.61 [0.37-1.00]; anastrozole + goserelin vs goserelin: 0.98 [0.62-1.55]) and MONALEESA-7 (ribociclib vs placebo arm: 0.55 [0.44-0.69]).
- PALOMA-3, MONARCH-2 and MONALEESA-7 reported median PFS, while KCSG BR 10-04 reported TTP. The median time to progression or death is longer in MONALEESA-7 compared to the other three trials, partly due to the former trial being in the first-line setting. Overall response rate (ORR) was larger in MONARCH-2 compared to MONALEESA-7 and PALOMA-3. Only MONALEESA-7 reported quality of life outcomes in the premenopausal population. Although there were differences between the PALOMA-3 and MONARCH-2 trials (eg, reference arms were slightly different [in MONARCH it was not specified that goserelin was the only GnRHa used], and patients had different prior treatment history [more patients in MONARCH-2 progressed within 12 months of adjuvant ET]), a naïve comparison of the PFS HR between these two trials indicates that abemaciclib + fulvestrant + GnRHa (HR = 0.45) is associated with a lower hazard of progression or death than palbociclib + fulvestrant + goserelin (HR = 0.50). However, due to the small sample size limitation, the confidence around these estimates are large and overlapping.

- No NMA conducted: disconnected network of the four identified trials corresponding to the PFS HR outcome (the only outcome reported for all trials): In order to form a fully connected network, strong clinical assumptions are needed, such as “pooling” endocrine-based therapies (ie, assume that the clinical efficacies of the comparator arms in PALOMA-3 [fulvestrant + goserelin], MONARCH-2 [fulvestrant + GnRHa] and MONALEESA-7 [NSAI/tamoxifen + goserelin] are all similar in terms of PFS). Moreover, MONALEESA 7 is in the first-line (ET-naïve) setting, while all other studies are in the ET-failure setting. Hence, to be able to compare the ribociclib arm with the rest of the therapies, it would have to be assumed that the PFS HRs are similar in the first-line and second line settings.

Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, this systematic literature evaluation provides a comprehensive review of the available clinical trial evidence on the efficacy and safety of ET as treatments for premenopausal women with HR+/HER2- mBC. The search demonstrated the paucity of RCTs focusing on premenopausal HR+ HER2- mBC, with only four trials having reported relevant data in this setting. MONALEESA-7 is currently the only phase 3 trial focused on premenopausal HR+ HER2- mBC in the first-line setting. Efficacy results from the selected trials indicated that combining a CDK4/6 inhibitor with an endocrine monotherapy and a GnRHa led to improvements in PFS and ORR in premenopausal women with HR+/HER2- mBC in the first-line and ET-failure settings.

Kommentare zum Review

- Review umfasst Studien mit ET-naiven Patientinnen als auch Studien mit ET-vorbehandelten Patientinnen (MONALEESA 7 is in the first-line (ET-naïve) setting, while all other studies are in the ET-failure setting)
- Evidenz aus den Studien wird parallel berichtet (keine Meta-Analyse)

Bottcher TM et al., 2019 [1].

Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib.

Fragestellung

To evaluate available randomized trials on the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, everolimus, and the cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors, ribociclib, palbociclib and abemaciclib in combination with endocrine therapy (ETs) in HR+/HER2-MBC regarding efficacy, tolerability and safety.

Methodik

Population:

- HR+/HER2- MBC

Intervention:/Komparator:

- everolimus, abemaciclib, ribociclib or palbociclib in combination with ET vs. ET

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- A Pubmed search on the 2 November 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs
 - 4 Studies Patients received treatments as first-line metastatic treatment
 - 2 Studies previously treated for metastatic disease
 - 2 Studies: Mixed population

Charakteristika der Population:

Table 1. Study information and patient populations.

Studies	Bachelot et al. [25]	BOLERO-2 [26]	MONALEESA-2 [27]	PALOMA-1 [28]	PALOMA-2 [29]	PALOMA-3 [30]	MONARCH 2 [31]	MONARCH 3 [32]
Phase	II	III	III	II	III	III	III	III
Agent	EVE	EVE	RIB	PAL	PAL	PAL	ABE	ABE
ET combination	Tamoxifen	Exemestane	Letrozole	Letrozole	Letrozole	Fulvestrant	Fulvestrant	Letrozole 79.1% or anastrozole
No. of patients	111	724	668	165	666	521	669	493
Median age (yrs)	65	62	63	64	62	57	60	63
ECOG PS (%)								
0	50	60	61	55	52	62	60	60
1	41	36	39	45	47	38	39	40
2	6	3	0	0	1	0	0	0
Menopausal status (%) ^a								
Pre- or peri-menopausal	~	~	~	~	~	21	17	~
Postmenopausal	All	All	All	All	All	79	82.4	All
Prior ET (%)	All	All				All	All	
None	~	~	–	–	–	~	1	53
As neo-/adjuvant	41 ^b	–	52	33	56	22	59	47
As metastatic	67 ^b	–	~	~	~	78	38	~
First-line met. Treatment	~	21%	x	x	x	~	~	x
Prior met. Treatment	x	79%	~	~	~	x	38.20%	~
De novo metastatic disease	~	~	34	49	36	~	~	40
Site of metastases:								
Bone only (%)	27	–	22	18	22	–	27	22
Visceral (%)	53	56	59	49	49	60	56	53

When the sum does not equal 100%, it is due to missing patient information.

^apre- or peri-menopausal women received a gonadotropin-releasing hormone agonist.

^bin Bachelot et al. previous ET only refers to aromatase inhibitor treatment.

~ refers to not relevant.

– refers to no data.

EVE: everolimus; RIB: ribociclib; PAL: palbociclib; ABE: abemaciclib; ET: endocrine therapy; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; met: metastatic; mo: months; NR: Not Relevant.

Qualität der Studien:

	Risk of selection bias [§] : Randomization of patients	Risk of performance bias: Blinding	Loss to follow-up / risk of attrition bias: intervention group vs ET only group	ITT principle or PP analysis of results	Risk of detection bias: investigators of outcomes from tumor assessment (PFS etc.)	Other	Conclusion
Bachelot et al. [25]	Randomized, stratified Imbalance in PS 0; 59% vs 40%, favoring the everolimus group	Open label	0 (reported) lost to follow-up / 5.6% vs 3.5%	ITT and PP	Local (not blinded)		Serious limitations
BOLERO-2 [26]	Adequate, stratified	Double-blind	* No loss to follow-up was reported / Attrition: 8.5% vs. 2.5%	ITT	Both local and central results available		No serious limitations
MONALEE SA-2 [27]	Adequate, stratified	Double-blind	* No loss to follow-up was reported / Attrition: 4.5% vs. 5.4%	ITT	Local results on PFS, only a HR was listed from the independent review committee	Stopped early	Serious limitations
PALOMA-1 [28]	Randomized, stratified. Imbalance of visceral metastases; 44% vs. 53% favoring the palbociclib group	Open label	No loss to follow-up was reported / Attrition: 7.1% vs 13.6%	ITT	Local only (not blinded)		Serious limitations
PALOMA-2 [29]	Randomized, stratified. Imbalance in PS 0; 57.9% vs 45.9% favoring the palbociclib group	Double-blind	*1 of 666 lost to follow-up / Attrition: 4.5% vs. 6.3%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations
PALOMA-3 [30]	Adequate, stratified	Double-blind	No loss to follow-up was reported / Attrition: 2.3% vs. 4.6%	ITT	Masked, independent central review		No serious limitations
MONARCH 2 [31]	Randomized, stratified.	Double-blind	Loss to follow-up: 6 of 446 vs 4 of 223 / Attrition: 2.5% vs. 1.8%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations
MONARCH 3 [32]	Randomized, stratified. Imbalance in treatment-free interval \geq 36 months; 62.7% vs 50% favoring the abemaciclib group	Double-blind	Loss to follow-up: 3 of 328 vs. 1 of 165 / Attrition: 1.5% vs. 2.4%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations

The attrition was calculated as the sum of those who never received the study treatments, protocol deviators, loss to follow up, the withdrawn consent at any time and other, divided by the ITT group.

§: selection bias also includes allocation concealment, but the information was unclear from all eight studies. According to GRADE 4, blinded trials are very likely to be concealed, and thus only the two open-label trials have a risk of bias.

*indicates that data was found in the supplementary data of the articles.

Abbreviations: ITT=Intention to treat, PP=per protocol, PS=performance status, HR=hazard ratio, PFS=progression free survival, ET=endocrine therapy

Studienergebnisse:

- The efficacy results reported in the eight RCTs are listed in Table 2. In terms of first-line trials, the two palbociclib trials reported a median PFS of 20.2 months in the combination group versus 10.2 months in the ET only group (the corresponding hazard ratio (HR) for disease progression or death was 0.49; 95% CI 0.32–0.75; one-sided $p < .0001$), and 30.5 versus 19.3 months (HR 0.65; 95% CI 0.51–0.84; $p = .001$). It suggests an increase of the PFS of 10–11 months when adding palbociclib to ET. The PFSs were not reached in the first-line abemaciclib trial (HR 0.51 (0.36–0.72; $p = .0001$) [32], nor in the ribociclib group in MONALEESA-2, where the HR determined by blinded reviewers was 0.59 (95% CI 0.43–0.72; $p = .002$) [27], both suggesting a significant benefit from adding a CDK4/6 inhibitor.

Table 2. Efficacy outcomes of included clinical trials.

Studies	Bachelot et al. [25]		BOLERO-2 [26, 33]		MONALEESA-2 [27] ^a		PALOMA-1 [28] ^a		PALOMA-2 [29] ^a		PALOMA-3 [30]		MONARCH2 [31]		MONARCH 3 [32] ^a	
Study groups	EVE + ET	ET only	EVE + ET	P + ET	RIB + ET	P + ET	PAL + ET	ET only	PAL + ET	P + ET	PAL + ET	P + ET	ABE + ET	P + ET	ABE + ET	P + ET
Med. PFS (mo) (95% CI)	–	–	10.6 ^b (9.5–NR)	4.1 ^b (2.8–5.8)	NR (19.3–NR)	14.7 (13–16.5)	20.2 (13.8–27.5)	10.2 (5.7–12.6)	30.5 ^b (24.7–NR)	19.3 ^b (16.4–30.6)	9.5 (9.2–11)	4.6 (3.5–5.6)	22.4 ^b	10.2 ^b	NR ^a	19.2 ^b
Med. TTP (mo) (95% CI)	8.6 (6–14)	4.5 (3.6–8.7)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
HR (95% CI; p-value)	0.54 (0.36–0.81; p = .0021)	–	0.36 ^b (0.27–0.47; p < .001)	–	0.59 ^b (0.43–0.72; p = .002)	–	0.49 (0.32–0.75; one-sided p < .0001)	–	0.65 ^b (0.51–0.84; p = .001)	–	0.46 (0.36–0.59; p < .0001)	–	0.46 ^b (0.36–0.58; p < .001)	–	–	0.51 ^b (0.36–0.72; p = .000102)
Med. OS (mo) HR (95% CI)	NR 0.45 (0.24–0.81)	32.9 –	31.0 0.89 (0.73–1.10)	26.6 –	NR –	NR –	37.5 0.81 (0.49–1.35)	33 –	NR –	NR –	NR –	NR –	NR –	NR –	NR –	NR –
Best overall response: ORR, ITT (%)	8.7	9.2	7 (4.9–9.7)	0.4 (0.0–2.3)	40.7 (35.4–46.0)	27.5 (22.8–32.3)	43 (32–54)	33 (23–45)	42.1 (37.5–46.9)	34.7 (28.4–41.3)	19 (15.0–23.6)	9 (4.9–13.8)	35.2 (30.8–39.6)	16.1 (11.3–21.0)	48.2 (42.8–53.6)	34.5 (27.3–41.8)
OR, p-value	–	–	–, p < .001	–	–, p < .001	–, p < .001	–, p = .13	–	1.4, p = .06	–	2.47, p = .0019	–	2.82, p < .001	–	–	1.8, p = .002
SD, ITT (%)	–	–	74.6	64.4	28.4	33.2	38	25	–	–	61	54	37.0	39.9	29.9	37.0
ORR, MD (%)	14	13	–	–	52.7	37.1	55	39	55.3	44.4	25	11	48.1	21.3	59.2	43.8
SD, MD (%)	–	–	–	–	37.1	45.3	31	33	–	–	53	47	25.2	30.5	20.2	25.4
CBR ITT (%) (95% CI)	61 (47–74)	42 (29–56)	–	–	79.6 (75–84)	72.8 (68–76)	81 (71–89)	58 (47–69)	84.9 (81–88)	70.3 (64–76)	67 (61–72)	40 (32–47)	72.2 (68–76.4)	56.1 (49.5–62.6)	78.0 (73.6–82.5)	71.5 (64.6–78.4)
p-value	–	–	–	–	.02	–	.0009	–	<.001	–	.0001	–	<.001	–	–	.101

^aIndicates the trials analyzing first-line treatment.

^bNumbers were the ones assessed by blinded reviewers, when more was available. See Table A in supplementary material for more details on blinding.

EVE: everolimus; RIB: ribociclib; PAL: palbociclib; ABE: abemaciclib; P: placebo; med: median; PFS: progression free survival; TTP: time to progression; ET: endocrine therapy; MO: months; HR: Hazard ratio; OS: overall survival (defined as time from randomization to death); ORR: objective response rate (including complete and partial response); SD: stable disease (Note the definitions vary across studies); MD: for patients with measurable disease (as defined in the RECIST criteria; except for in BOLERO-2 and MONALEESA-2); CBR: clinical benefit rate for the ITT population defined as the sum of ORR and SD; NR: not reached.

• Adverse Events

- Everolimus: Bachelot et al. [25] and BOLERO-2 [26] the most common grade 3 and 4 adverse events (AEs) in the everolimus groups included stomatitis (8% and 11%), anemia (6% and 2%), pneumonitis (3% and 2%) and hyperglycemia (4%). These adverse events (AEs) only occurred in 0–1% of the ET only group. In BOLERO-2, serious AEs occurred in 23% of patients in the everolimus group and in only 12% in the ET only group [26]. In total, 19% discontinued everolimus treatment because of AEs (versus 4% in the placebo arm) in the BOLERO-2 study [26], and 11% (versus 4%) in the study by Bachelot et al. [25]. The death of 1.4% of patients was considered to be attributable to AEs caused by everolimus [26]. No deaths were reported by Bachelot et al. [25].
- CDK 4/6: The most common grade 3 and 4 AE of the CDK 4/6 inhibitors was neutropenia. The rates were highest in the ribociclib-; 59.3% [27] and palbociclib trials; 54%, 66.4% and 65% [28–30], compared to 26.5% and 21.1% in the abemaciclib trials [31,32]. The corresponding rates in all placebo groups were 1–2%. Other common grade 3 and 4 AEs were leukopenia (19%, 24.8% and 28%) and anemia (6%, 5.4% and 3%) in the palbociclib groups [28–30]; diarrhea (13.4% and 9.5%), leukopenia (8.8% and 7.6%), anemia (7.2% and 5.8%) and elevated alanine aminotransferase (ALT) level (4.1% and 6.1%) in the abemaciclib groups [31,32]; and for the ribociclib group: leukopenia (21%), lymphopenia (6.9%) and increased ALT- (9.3%) and aspartate aminotransferase (AST) level (5.7%) [27]. Serious AEs occurred in 21.3% (vs 11.8% in the placebo arm) in the ribociclib trial [27]; in 19.6% and 13% (versus 12.6% and 17%) in the palbociclib trials [29,30]; and in 22.4% and 27.5% (vs 10.8% and 14.9%) in the two abemaciclib trials [31,32]. Discontinuation of treatment due to AEs occurred in 7.5% (versus 2.1% in the placebo arm) of patients in the ribociclib study [27]; in 13%, 9.7% and 4% (versus 2%, 5.9% and 2%, respectively) in the palbociclib studies [28–30]; and in 15.2% and 19.6% (vs 3.1% and 2.5%) in the abemaciclib trials [31,32]. AEs led to the death of 2.4% and 2.0% of patients in the abemaciclib arms (vs 1.2% and 0.9% in the placebo arms) in MONARCH 2 and -3, respectively [31,32]. No deaths were directly linked to the toxic effect of palbociclib in any of the three trials [28–30]. In the ribociclib group, 2.7% experienced QTcF prolongation, leading to one death (among 334 patients) [27].

Anmerkung/Fazit der Autoren

The four new targeted agents are all associated with an improvement of the PFS and have an acceptable tolerability. Thus, they should be offered to women with advanced HR+/HER2- breast cancer both as first-line therapy as well as among patients previously treated for metastatic disease. However, further data regarding the impact on overall survival are required to evaluate the full benefit. As the effect is comparable, price and differences in AEs could become substantial arguments for the individual choice of therapy.

Kommentare zum Review

- Einschluss von hinsichtlich des Therapielinien-Settings heterogenen Studien.

Li J et al., 2020 [16].

Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

To further evaluate the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors for HR+ /HER2- ABC, and explore the prefer population through subgroup analysis.

Methodik

Population:

- Women of any menopausal status who were 18 years old or older with HR+/HER2- ABC

Intervention/ Komparator:

- CDK4/6 inhibitors plus standard ET in comparison to ET alone

Endpunkte:

- Primary outcome: progression-free survival (PFS)
- Secondary outcomes: clinical benefit rate (CBR, defined as a confirmed complete response, a partial response, or stable disease for 24 weeks), objective response rate (ORR, defined as a confirmed complete response or partial response), overall survival (OS, defined as the time from the date randomized to death during the study), and toxicity that recorded the occurrence of all grades of AEs and grade 3 or 4 AEs including three hematologic toxicities (neutropenia, leucopenia, and anemia) and four non-hematologic toxicities (diarrhea, fatigue, nausea, and arthralgia)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases from Jan 2008 up to April 2019: PUBMED, MEDLINE, EMBASE, and The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=14 (8 different RCTs (n=4580): 3 RCTs palbociclib (n=1352 patients), 3 RCTs ribociclib (n=2066 patients) and 2 RCTs abemaciclib (n=1162 patients)

Charakteristika der Population:

- Two trials enrolled patients receiving treatment in the first-line setting for advanced breast cancer, two trials was in the second-line setting and four trials both in the first-line and the second-line setting
- Five trials used AI as a combination treatment of CDK4/6 inhibitors, three trials used Fulvestrant as endocrine therapy

- Five studies enrolled only postmenopausal women, one study enrolled premenopausal and perimenopausal women, and two studies enrolled women with any menopausal status
- Two trials allowed previous chemotherapy for advanced breast cancer

Qualität der Studien:

Table 1 Risk of bias summary (review authors' judgement about each risk of bias item for each included study)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (PFS)	Blinding of outcome assessment (CBR/ORR/toxicity)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
PALOMA-1 [23]	Low risk	Low risk	High risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk
PALOMA-2 [24]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
PALOMA-3 [25]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALEESA-2 [26]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALEESA-3 [27]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
MONALEESA-7 [28]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONARCH-2 [29]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONARCH-3 [30]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Studienergebnisse:

- Progression-free Survival (PFS)
- The HRs significantly favored the CDK4/6 inhibitors containing groups over the endocrine therapy alone groups in first-line setting (HR 0.56, 95% CI 0.49–0.63, $p < 0.00001$, Fig. 3).

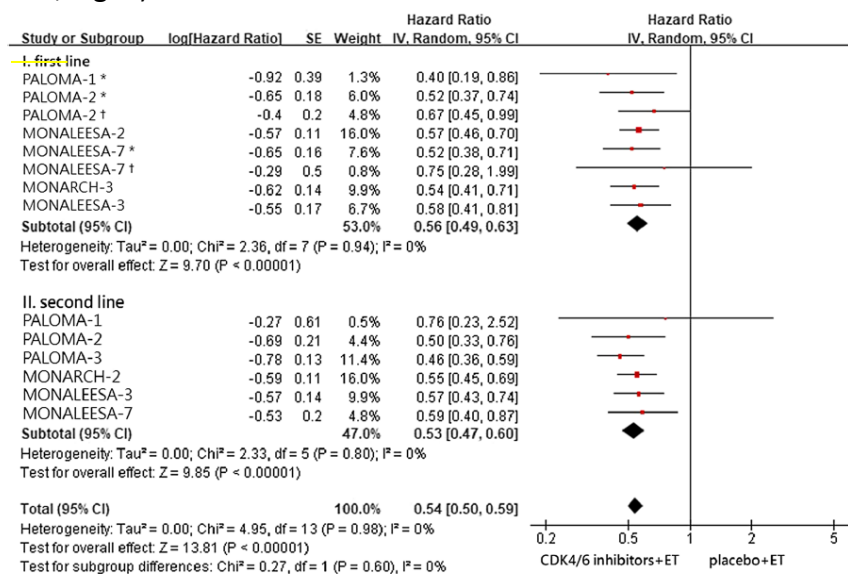
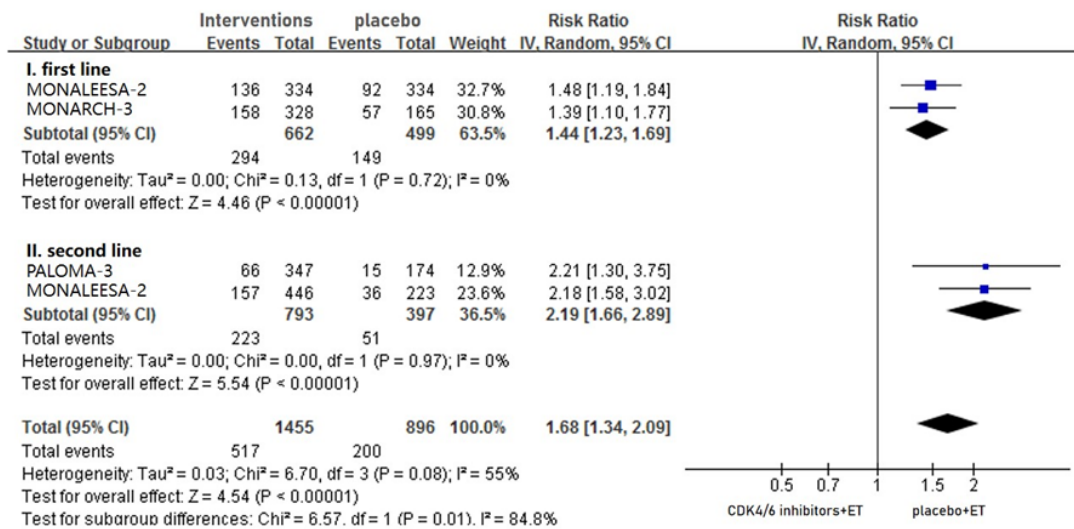


Fig. 3 PFS first line vs second line (*Patients with disease-free interval (the time from the end of adjuvant or neoadjuvant treatment to disease recurrence) > 12 months. †Patients with de novo metastatic breast cancer)

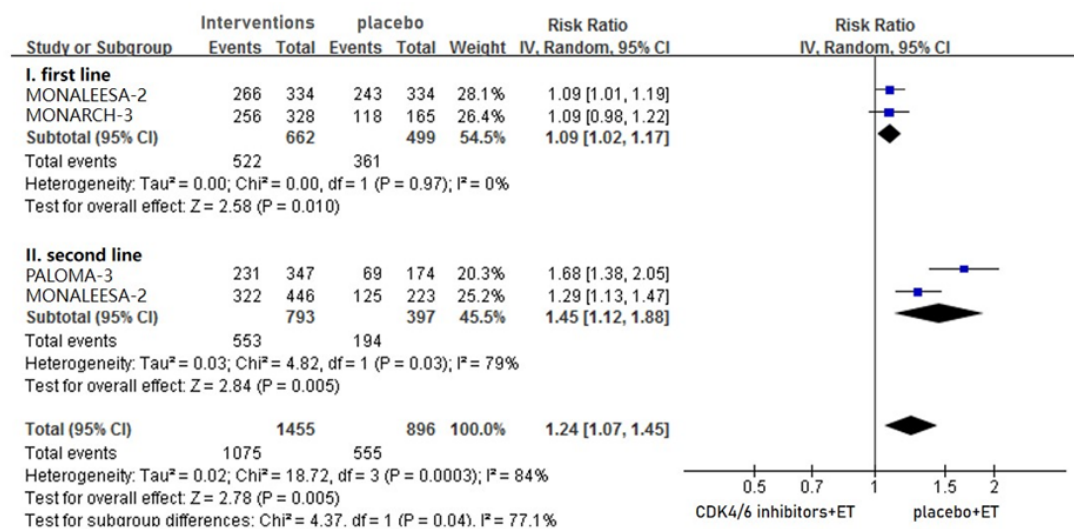
Overall survival (OS)

- Overall survival data were reported in three enrolled studies: Patients in the CDK4/6 inhibitors containing group were observed to have a significantly longer overall survival than those in the ET alone group with an HR = 0.79, 95% CI 0.67–0.93, and p = 0.004 (keine Angabe ob first oder secondline).
- Objective response rate (ORR) and Clinical benefit rate (CBR)
- In the first-line setting we found that the RR of ORR using CDK4/6 inhibitors was better than in the ET alone group, where RR = 1.44, 95% CI 1.23–1.69, and p < 0.00001.
- We also observed the improvements of CBR in both the first-line setting (RR = 1.09)

Supplemental Figure 5. ORR: first-line vs second-line therapy



Supplemental Figure 8. CBR: first-line vs second-line therapy



Toxicity

- All-grade neutropenia is the most commonly observed AEs in CDK4/6 intervention
- arms (RR 14.24, 95% CI 10.91–18.59)

- Similarly, all-grade leucopenia and anemia were recorded more in CDK4/6 inhibitor containing regimens
- For all-grade non-hematologic toxicity, the RR were 1.71 (95% CI 1.23–2.37) for diarrhea, 1.24 (95% CI 1.08–1.41) for fatigue, 1.63 (95% CI 1.44–1.84) for nausea, and 0.98 (95% CI 0.87–1.09) for arthralgia
- The grades 3 and 4 (G3-4) neutropenia were increased in intervention arms than control arms, the RR was 31.95 (95% CI 17.75–57.50) with substantial heterogeneity among different interventions ($I^2 = 58.8\%$)
- In the subgroup analysis of different interventions, the incidence of G3-4 diarrhea was significantly higher in patients receiving abemaciclib (RR 12.62, 95% CI 3.48–45.82).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The CDK4/6 inhibitors (including palbociclib, abemaciclib, and ribociclib) plus standard endocrine agents prolong PFS and OS and show benefit in ORR and CBR in HR+ /HER2– ABC irrespective of the prior therapy for advanced disease, menopausal status, the existence of visceral metastases, and different races. Though followed by the increasing occurrence of neutropenia, leucopenia, and diarrhea, most of the adverse events are reversible, manageable and acceptable. Given their superior efficacy and tolerable toxicity, the CDK4/6 inhibitors could be recommended as a preferred option for the majority of patients with HR+ /HER2– ABC.

Deng Y et al., 2018 [3].

CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

We conducted this meta-analysis based on available RCTs to evaluate the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer, comparing with hormonal therapy alone.

Methodik

Population:

- HR+/HER2-advanced breast cancer

Intervention/Komparator:

- CDK4/6 inhibitors plus hormonal therapy versus hormonal therapy alone or with placebo

Endpunkte:

- progression free survival (PFS), the number of patients who experienced a partial response or complete response, all grade adverse events (AEs) and grade 3/4 AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic searches were conducted among varied databases including Cochrane Library (2018), PubMed, EMBASE (from 1946) (OvidSP) and Web of Science (from 1900) up till March 24th, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs (n=3,854 patients)
- Among four of the included studies, CDK4/6 inhibitors were combined with letrozole or anastrozole in the experimental arms as first-line therapy for postmenopausal advanced disease
- Two studies used CDK4/6 inhibitors with fulvestrant as subsequent line therapy for patients that went progression from prior endocrine therapy without restriction on menopausal status.
- While the MONALEESA-7 study was conducted to assess the efficacy and safety of ribociclib in combination with hormonal therapy and ovarian function suppression therapy in pre- or perimenopausal patients

Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of included studies.

Study (ClinicalTrials.gov Identifier)	Year	Phase	Participants	No. of patients	Median age (year)	Interventions	Treatment strategy	Median follow-up (months)	Outcomes	
									mPFS (months)	ORR
PALOMA-1 (NCT00721409)	2015	II	Postmenopausal women with ER+/HER-ABC	165	63(64)	Palbociclib + letrozole vs letrozole	First line therapy	29.6	20.2 vs 10.2	42.9% vs 33.3%
PALOMA-2 (NCT01740427)	2016	III	Postmenopausal women with ER+/HER-ABC	666	62(61)	Palbociclib + letrozole vs letrozole	First line therapy	23	24.8 vs 14.5	42.1% vs 34.7%
PALOMA-3 (NCT01942135)	2016	III	Women with HR+/HER-ABC	521	57(56)	Palbociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	Subsequent line therapy	8.9	9.5 vs 4.6	19% vs 9%
MONARCH-2 (NCT02107703)	2017	III	Women with HR+/HER-ABC	669	59(62)	Abemaciclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	Subsequent line therapy	19.5	16.4 vs 9.3	35.2% vs 16.1%
MONARCH-3 (NCT02246621)	2017	III	Postmenopausal women with HR+/HER-ABC	493	63(63)	Abemaciclib + NSAI vs placebo + NSAI	First line therapy	17.8	NR vs 14.7	48.2% vs 34.5%
MONALEESA-2 (NCT01958021)	2016	III	Postmenopausal women with HR+/HER-ABC	668	62(63)	Ribociclib + letrozole vs placebo + letrozole	First line therapy	15.3	NR vs 14.7	40.7% vs 27.5%
MONALEESA-7 (NCT02278120)	2017	III	Pre- or peri-menopausal women with HR+/HER2- ABC	672	-	ET(tamoxifen/NSAI + goserelin) vs placebo + ET	First line ET	19.2	23.8 vs 13.0	51.0% vs 36.0%*

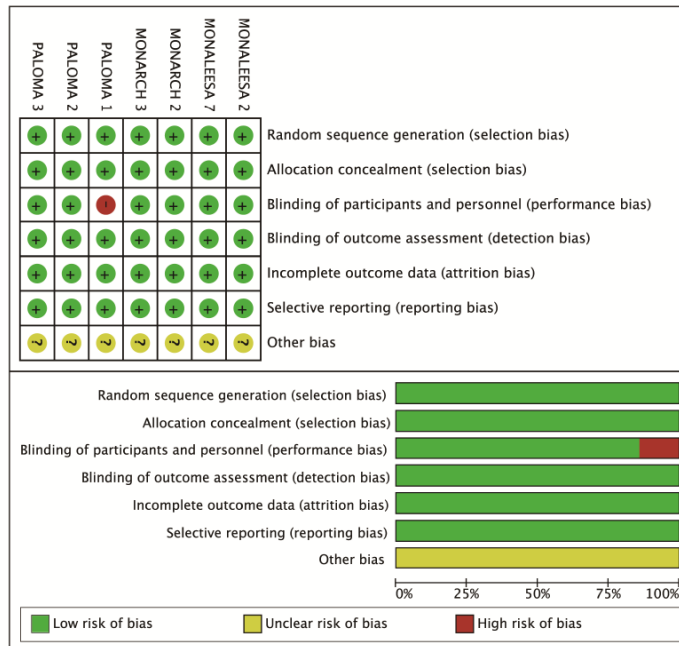
* ORR in patients with measurable disease.

ER+: Estrogen receptor positive; HR+: Hormonal receptor positive; HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2 negative; ABC: Advanced breast cancer; mPFS: Median progression free survival; ORR: Objective response rate; NSAI: Nonsteroidal aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole in MONARCH-3 and MONALEESA-7). ET: Endocrine therapy; NR: Not reached.

Palbociclib: 125mg per day orally for 3 weeks with 1 week off. Abemaciclib: 150mg twice daily orally and continuously. Ribociclib: 600mg per day orally for 3 weeks with 1 week off. Letrozole: 1mg per day orally and continuously. Anastrozole: 2.5mg per day orally and continuously. Fulvestrant: 500mg intramuscularly on day 1 and 15 of the first cycle, then on day 1 of every 4 weeks. Tamoxifen: 20mg per day orally and continuously. Goserelin: 3.6mg subcutaneous injection every 28 days. All the drugs were administered every 4 weeks a cycle.

Qualität der Studien:

Figure 6: Risk of bias for selected publications



Studienergebnisse:

- The HR for PFS for first line therapy was 0.56 (95% CI: 0.48-0.64; $P < 0.001$, $I^2 = 0$)
- The pooled relative risk (RR) for objective response rate (ORR) for first line therapy was 1.35 (95% CI: 1.19-1.52; $P < 0.001$, $I^2 = 0$)
- A higher rate of AEs in all grades as well as high grades (grade 3/4) were observed in the experimental arms where additional CDK4/6 inhibitors were added to regular hormonal therapy. And the pooled RR for all grade AEs was 1.07 (95% CI: 1.03-1.11; $P = 0.0002$), the heterogeneity was significant ($I^2 = 78\%$; $P = 0.0004$) thus random effects model was adopted.
- For grade 3/4 AEs, the pooled RR was 2.81 (95% CI: 2.54-3.11; $P < 0.001$) with slight heterogeneity ($I^2 = 17.7\%$; $P = 0.299$). Hematological and gastrointestinal adverse events were the most common side effects of CDK4/6 inhibitors.

Figure 3: Subgroup analyses of pooled HRs for PFS

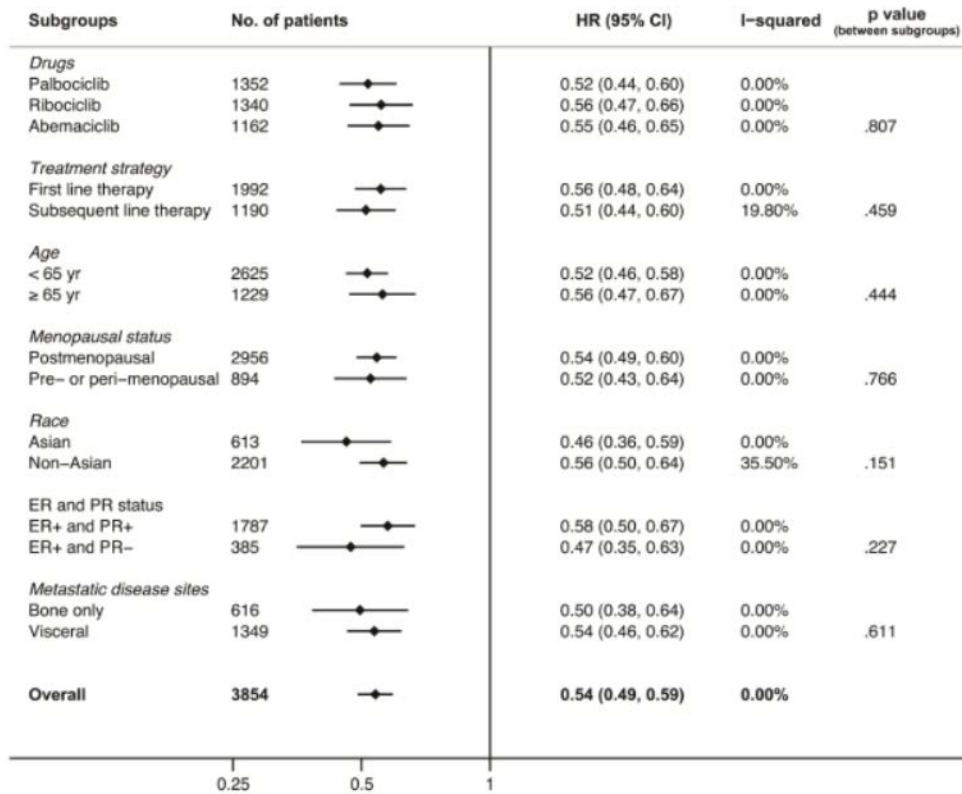
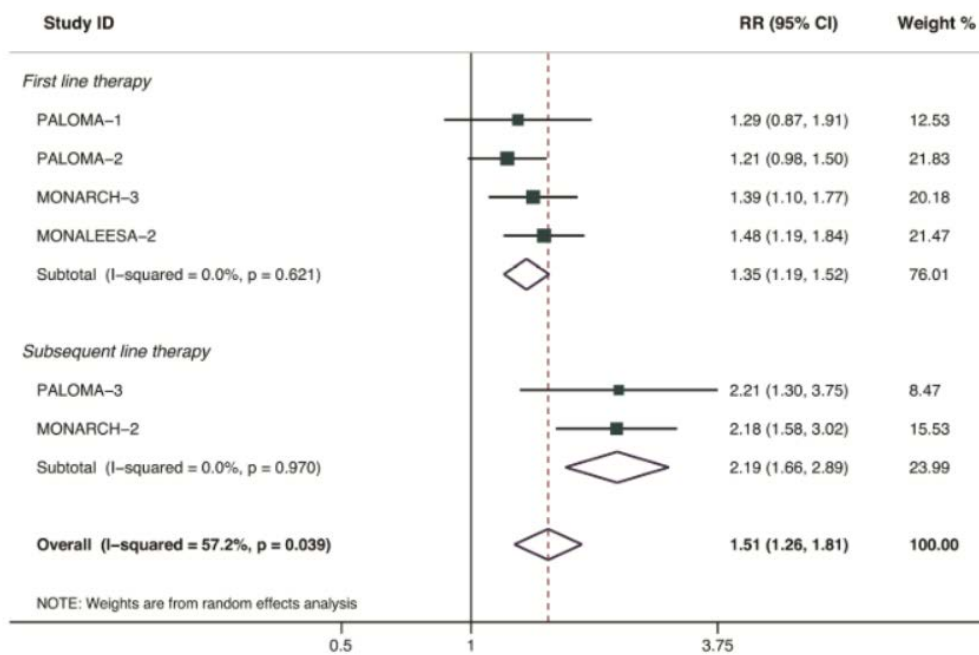


Figure 4: The pooled relative risk (RR) for objective response rate (ORR) among advanced breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis demonstrated that additional use of CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the PFS of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer and improve the ORR with the basis of conventional hormonal therapy. Simultaneously, the combined regimen had higher rate of well-tolerated adverse events.

Huang H-W et al., 2019 [12].

CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer

Fragestellung

The mTOR and CDK4/6 inhibitors added to the armory of second-line options in patients who developed resistance to initial endocrine therapy, but it challenged the optimal management regarding treatment sequence. Direct comparisons between these novel combinations are lacking. Therefore, we conducted a network meta-analysis to indirectly compare the efficacy and toxicity of CDK4/6 inhibitors plus fulvestrant versus everolimus plus exemestane.

Methodik

Population:

- patients with advanced breast cancer progression on prior aromatase inhibitors

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors plus fulvestrant

Komparator:

- everolimus plus exemestane

Endpunkte:

- PFS or time to treatment progression

Recherche/Suchzeitraum:

- published between January 2000 and June 2018; PubMed, Embase; Abstracts: European Society of Medical Oncology and the American Society of Clinical Oncology between 2000 and 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six trials comprising 4063 patients

Charakteristika der Population:

Table 1

Details of trials included in the network analysis.

	EFFECT	CONFIRM	SoFEA	BOLERO-2	POLAMA-3	MONARCH-2
Year	2008	2011	2013	2012/2014	2015/2016	2017
Phase	III	III	III	III	III	III
Patient N	693	733	723	724	521	669
Prior endocrine therapy required	Metastatic setting: PD during therapy	Metastatic setting: ET for PD > 12 mo after adjuvant ET or de novo disease	Metastatic setting: PD ≥ 6 mo on therapy	Metastatic setting: PD during/≤ 1 mo after the end of therapy	Metastatic setting: PD during/≤ 1 mo after the end of therapy	Metastatic setting: PD during therapy
	Adjuvant setting: progression during/≤ 6 mo after end of ET	Adjuvant setting: progression during/≤ 12 mo after end of ET	Adjuvant setting: PD ≥ 12 mo on ET	Adjuvant setting: progression during/≤ 12 mo after end of ET	Adjuvant setting: progression during/≤ 12 mo after end of ET	Adjuvant setting: progression during/≤ 12 mo after end of ET
Prior AI (%)	100	43	100	100	85.8	69.5
Treatment arm 1	FUL 250mg/mo	FUL 500mg/mo	FUL 250mg/mo ANA 1mg/d	EVE 10mg/d EXE 25mg/d	PAL 125/d, 3wks on, 1wk off; FUL 500mg/mo	ABE 150mg/d FUL 500mg/mo
Treatment arm 2	EXE 25mg/d	FUL 250mg/mo	FUL 250mg/mo	EXE 25mg/d	FUL 500mg/mo	FUL 500mg/mo
Treatment arm 3	/	/	EXE 25mg/d	/	/	/

ABE = abemaciclib, AI = aromatase inhibitor, ANA = anastrozole, ET = endocrine therapy, EVE = everolimus, EXE = exemestane, FUL = fulvestrant, mo = month, PAL = palbociclib, PD = progression disease, wk = week.

Qualität der Studien:

- The quality was high in all included trials (Jadad score ≥ 3).

Studienergebnisse:

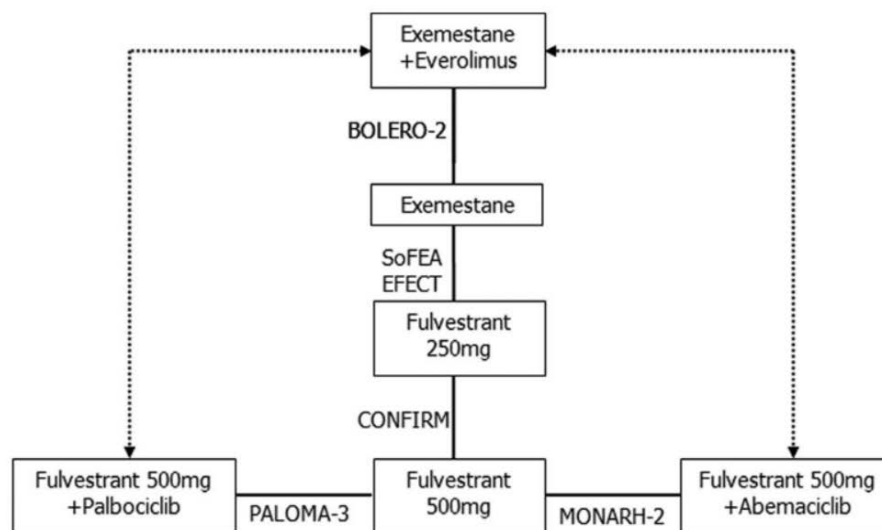


Figure 2. Network of the trials included in the analysis. The boxes denote therapies. Solid lines indicate direct comparisons, and dashed lines indicate indirect comparisons.

- As shown in Figure 2, a network was formed with the 5 comparisons to allow indirectly comparing the combination of palbociclib or abemaciclib plus fulvestrant and the combination of everolimus plus exemestane. Details of the included studies, patient characteristics, and main study outcomes are summarized in Tables 1 and 2. No significant heterogeneity or inconsistencies were found for the whole network ($Q=0.01$, $P=.92$); therefore, a fixed-effect method was used for the meta-analysis. Network meta-analysis results for the PFS and response rates are summarized in Figures 3 and 4, respectively. The P-scores for each treatment are presented in Table 3.

Everolimus Exemestane	1.09 (0.82-1.24)	0.94 (0.79-1.11)	0.72 (0.62-0.84)	0.65 (0.58-0.74)	0.64 (0.57-0.72)
Fulvestrant500 Palbociclib		0.93 (0.78-1.09)	0.71 (0.62-0.82)	0.65 (0.55-0.76)	0.63 (0.54-0.75)
		Fulvestrant500 Abemaciclib	0.77 (0.71-0.84)	0.70 (0.62-0.78)	0.69 (0.61-0.78)
			Fulvestrant500	0.91 (0.85-0.97)	0.89 (0.82-0.97)
				Fulvestrant250	0.98 (0.94-1.03)
					Exemestane

Figure 3. Pooled hazard ratios for disease progression. Treatments in the columns are compared with those in the rows.

Everolimus Exemestane	0.63 (0.21-1.89)	0.64 (0.23-1.76)	1.39 (0.53-3.64)	1.25 (0.53-2.93)	1.68 (0.84-3.33)
	0.60 (0.43-0.83)	0.78 (0.58-1.04)	1.01 (0.78-1.30)	1.16 (0.95-1.41)	1.24 (1.12-1.38)
	Fulvestrant500 Palbociclib	1.01 (0.54-1.88)	2.21 (1.30-3.75)	1.98 (0.99-3.95)	2.66 (1.13-6.27)
		1.30 (1.03-1.65)	1.68 (1.38-2.05)	1.93 (1.49-2.51)	2.07 (1.52-2.83)
		Fulvestrant500 Abemaciclib	2.18 (1.58-3.02)	1.96 (1.13-3.39)	2.63 (1.25-5.56)
			1.29 (1.13-1.47)	1.48 (1.20-1.83)	1.59 (1.21-2.09)
			Fulvestrant500	0.90 (0.58-1.40)	1.21 (0.62-2.37)
				1.15 (0.97-1.36)	1.24 (0.97-1.57)
				Fulvestrant250	1.34 (0.81-2.23)
					1.07 (0.91-1.27)
					Exemestane

Figure 4. Pooled ORs for response. Treatments in the columns are compared with those in the rows. The first line shows the ORs for overall response rate, and the second line shows the ORs for clinical benefit rates. ORs=odds ratios.

Table 3

P-scores of treatments in the network meta-analysis.

Treatments	PFS	ORR	CBR
Fulvestrant500 + Palbociclib	0.87	0.85	0.99
Everolimus + Exemestane	0.84	0.55	0.49
Fulvestrant500 + Abemaciclib	0.68	0.85	0.79
Fulvestrant500	0.39	0.25	0.47
Fulvestrant250	0.16	0.37	0.18
Exemestane	0.03	0.10	0.04

CBR=clinical benefit rate, ORR=objective response rate, PFS=progression-free survival.

Table 4
Toxicity profile of treatments in each included trial.

	Common grade \geq 3 AEs with at least 5% incidence	Drug related SAE (%)	Withdrawal rate (%)
EFECT			
Fulvestrant250	Injection-site pain 9.8%, hot flashes 8.8%, nausea 6.8%, fatigue 6.3%	1.1	2
Exemestane	Hot flashes 11.5%, fatigue 10%, nausea 7.5%, arthralgia 5.6%	0.6	2.6
CONFIRM			
Fulvestrant250	—	7.2	2.2
Fulvestrant500	—	9.7	1.6
SoFEA	—	—	—
Fulvestrant250 + Anastrozole	—	14.8	2.8
Fulvestrant250	Fatigue 5%	22	3.4
Exemestane	Fatigue 5%	29	3.6
BOLERO-2			
Exemestane + Everolimus	Stomatitis 8%, anemia 6%,	13.1	29
Exemestane	—	1.7	5
POLAMA-3			
Fulvestrant500 + Palbociclib	Neutropenia 62%	9.6*	4
Fulvestrant500	—	14.4*	2
MONARCH-2			
Fulvestrant500 + Abemaciclib	Diarrhea 13.3%, neutropenia 26.5%, anemia 7.2%	8.8	15.9
Fulvestrant500	—	1.3	3.1

* AEs of any cause.

- Regarding PFS, the 2 CDK4/6-based combinations showed similar efficacies compared with everolimus plus exemestane. The corresponding P-scores were .87, .84, and .68 for palbociclib plus fulvestrant, abemaciclib plus fulvestrant, and everolimus plus exemestane, respectively. No differences were found in objective response rate (ORR) among the 2 CDK4/6-based combinations and everolimus plus exemestane. For CBR, only palbociclib plus fulvestrant showed improvement compared with everolimus plus exemestane. When excluding either the SoFEA or EFECT studies to form the alternative network, the sensitivity analysis results were generally consistent with those of the original network. The most common grade 3 or 4 adverse events from the treatments in each trial as well as withdrawal due to toxicity are summarized in Table 4. Regarding severe adverse events, compared with everolimus plus exemestane in the network, both CDK4/6-based combinations showed a nonsignificant increasing trend. The ORs were 1.57 (95% CI, 0.57–4.34) and 1.59 (95% CI, 0.53–4.77) for palbociclib plus fulvestrant and abemaciclib plus fulvestrant, respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with everolimus plus exemestane, the combinations of palbociclib or abemaciclib with fulvestrant showed similar efficacies in PFS and no differences in ORR. For the CBR, palbociclib demonstrated improvement, while abemaciclib did not. Incidences of severe adverse events did not significantly differ. A total of 29%, 15.9%, and 4% of patients discontinued everolimus, abemaciclib, and palbociclib, respectively, due to toxicity.

These results suggest similar efficacies between CDK4/6 inhibition and mTOR blockade; however, CDK4/6 inhibitors were associated with favorable toxicity profiles.

Kommentar zum Review:

HR und HER-Status nicht dargelegt/ thematisiert

Lee C-H et al., 2020 [13].

Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: A network meta-analysis

Fragestellung

Recently, many endocrine therapies have become available for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer. Direct comparisons of these novel treatments to assess their added value, however, are lacking.

Our aim was to synthesize available evidence to compare all current endocrine treatments for hormone receptor-positive / human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. We performed a systematic review to identify available randomized controlled trial evidence.

Methodik

Population:

- postmenopausal patients with HR+(or ER +)/HER2 and local ABC or MBC whose diseases had received prior endocrine treatment

Intervention:

- endocrine therapies (endocrine mono-therapies or combined with biological/ target agents, including all available endocrine therapies)

Komparator:

- nicht präspezifiziert

Endpunkte:

- (1) PFS/time to progression (TTP) (2) Clinical benefit rate (CBR). (3) Objective response rate (ORR) (4) Grade 3/4 adverse events (AEs) (per the Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.03., (5) Treatment discontinuation rate.

Recherche/Suchzeitraum:

- The latest searching date was on October 19, 2018. Embase, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials; protocols from clinicaltrial.gov to establish the eligibility of available evidence. Furthermore, specific online websites (FDA website; ASCO; American Association for Cancer Research, including the San Antonio Breast Cancer Symposium; and European Society for Medical Oncology)

Qualitätsbewertung der Studien:

- methodology and categories described in the Cochrane Collaboration Handbook

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 trials and 12,726 patients

Charakteristika der Population:

- *Siehe Anhang*
- Single agents
- Anastrozole 1mg; anastrozole 10mg; letrozole 0.5mg; letrozole 2.5mg; exemestane 25mg; fulvestrant 250mg; fulvestrant 500 mg; fulvestrant 500mg followed by 250mg; aminoglutethimide 250mg; megestrol acetate 160mg.
- Aromatase inhibitor-based therapies

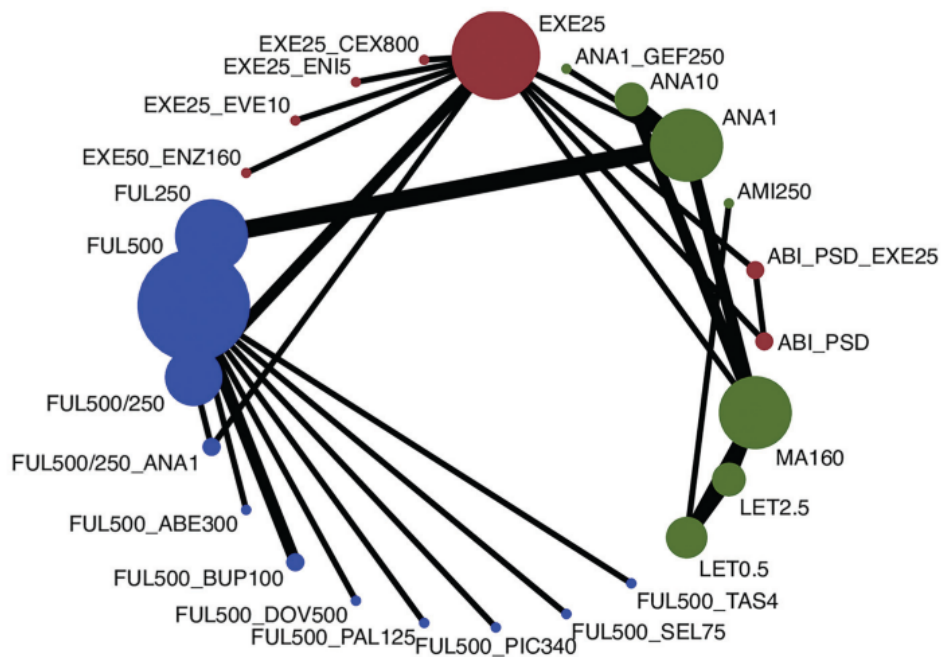
- Anastrozole 1mg + gefitinib 500mg; anastrozole 1mg + fulvestrant 250mg; anastrozole 1mg + fulvestrant 500mg/250 mg; exemestane 25mg + entinostat 5mg; exemestane 25mg + abiraterone acetate + prednisone; exemestane 25mg + celecoxib 800mg; exemestane 25mg + everolimus 10mg; exemestane 50 mg + enzalutamide 160mg.
- Selective ER degraders-based therapies
- Fulvestrant 500mg + palbociclib 125mg; fulvestrant 500mg + abemaciclib 300mg; fulvestrant 500mg + ribociclib 600mg; fulvestrant 500mg + selumetinib 75mg; fulvestrant 500mg + pictilisib 340mg; fulvestrant 500mg + taselisib 4mg; fulvestrant 500mg + dovitinib 500mg; fulvestrant 500mg + buparlisib 100mg.

Qualität der Studien:

Daten nicht genannt

Studienergebnisse:

- Figure 2. A Network Graph of evidence used in network meta-analysis. (Directly comparable treatments are linked with a line. Green squares means conventional endocrine therapies; Khaki squares means comparisons of Exemestane; Orange squares means comparisons of Fulvestrant).
- FUL500_PAL125 = Fulvestrant (500 mg) + Palbociclib (125mg); EXE25_ENI5 = Exemestane (25mg) + Entinostat (5mg); EXE25_EVE10 = Exemestane (25mg) + Everolimus (10mg); FUL500_ABE300 = Fulvestrant (500mg) + Abemaciclib (300mg); FUL500_TAS4 = Fulvestrant (500mg) + Taselisib (4mg); FUL500_RIB600 = Fulvestrant (500mg) + Ribociclib (600 mg); FUL500_SEL75 = Fulvestrant (500mg) + Selumetinib (75mg); FUL500_BUP100 = Fulvestrant (500mg) + Buparlisib (100mg); EXE25_CEX800= Exemestane (25mg) + Celecoxib (800mg); ABI_PSD = Abiraterone acetate + Prednisone; EXE25 = Exemestane (25mg); LET0.5 = Letrozole (0.5 mg); FUL500/250== Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg); ABI_PSD_EXE25 = Abiraterone acetate + Prednisone + Exemestane (25mg); FUL500_PIC340 = Fulvestrant (500mg) + Pictilisib (340mg); FUL500_DOV500=Fulvestrant (500mg) + Dovitinib (500mg); FUL500/250_ANA1 = Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg) + Anastrozole (1mg); FUL500 = Fulvestrant (500mg); ANA10 = Anastrozole (10mg); LET2.5 = Letrozole (2.5 mg); FUL250 = Fulvestrant (250mg); EXE50_ENZ160 = Exemestane (50mg) + Enzalutamide (160mg); ANA1_GEF250 = Anastrozole (1mg) + Gefitinib (250mg); MA160 = Megestrol acetate (160mg); ANA1 = Anastrozole (1mg); AMI250 = Aminoglutethimide (250mg).



- PFS
- Figure 3A presents the NMA results of PFS from a total of 32 studies (27 arms, 12,726 cases), in which fulvestrant 500mg was the reference. All treatments were sorted on the basis of their ranking along with their HR and 95% CI in comparison with that of fulvestrant 500mg. The probability scores for being the most effective treatment were also listed. A total of 7 combination therapies had significantly prolonged PFS with HRs ranging from 0.62 to 0.82 compared with intramuscular fulvestrant 500mg alone (Fig. 3A). Among the significant findings, 2 therapies were based on exemestane 25mg. For 1, exemestane 25mg combined with entinostat 5mg had a lower HR than fulvestrant 500mg (HR: 0.62, 95% CI: 0.42–0.90, SUCRA: 91%). For another, exemestane 25mg combined with everolimus 10mg also resulted in a better PFS than fulvestrant 500mg (HR: 0.69, 95% CI: 0.56–0.86, SUCRA: 85%). The other 5 significant findings were 5 fulvestrant-based therapies. The first one was fulvestrant 500mg combined with palbociclib 125mg (HR: 0.64, 95% CI: 0.53–0.77, SUCRA: 92%), the second was fulvestrant 500mg combined with abemaciclib 300mg (HR: 0.71, 95% CI: 0.60–0.83, SUCRA: 83%), the third was fulvestrant 500mg combined with taseslib 4mg (HR: 0.70, 95% CI: 0.55–0.89, SUCRA: 83%), the fourth was fulvestrant 500mg combined with ribociclib 600mg (HR: 0.72, 95% CI: 0.60–0.86, SUCRA: 81%), and the fifth was fulvestrant 500mg combined with buparlisib 100mg (HR: 0.82, 95% CI: 0.75–0.90, SUCRA: 65%). Briefly, the top 3 therapies for PFS among ABC/MBC were fulvestrant 500mg plus palbociclib 125mg, exemestane 25 mg plus entinostat 5mg, and exemestane 25mg plus everolimus 10mg. The inconsistency was not serious in the NMA of PFS although
- the design-by-treatment interaction model reached statistical significance. The design-by-treatment interaction model reflected inconsistency between designs (Q: 11.15, p: 0.025) though there was no significance in within designs (Q: 9.85, p: 0.454) (...). We followed significant findings to check the inconsistency contributors. Then, we found similar trends between network estimates and direct estimates (...).

Figure 3. The network meta-meta-analyses results (presented as hazard ratio).

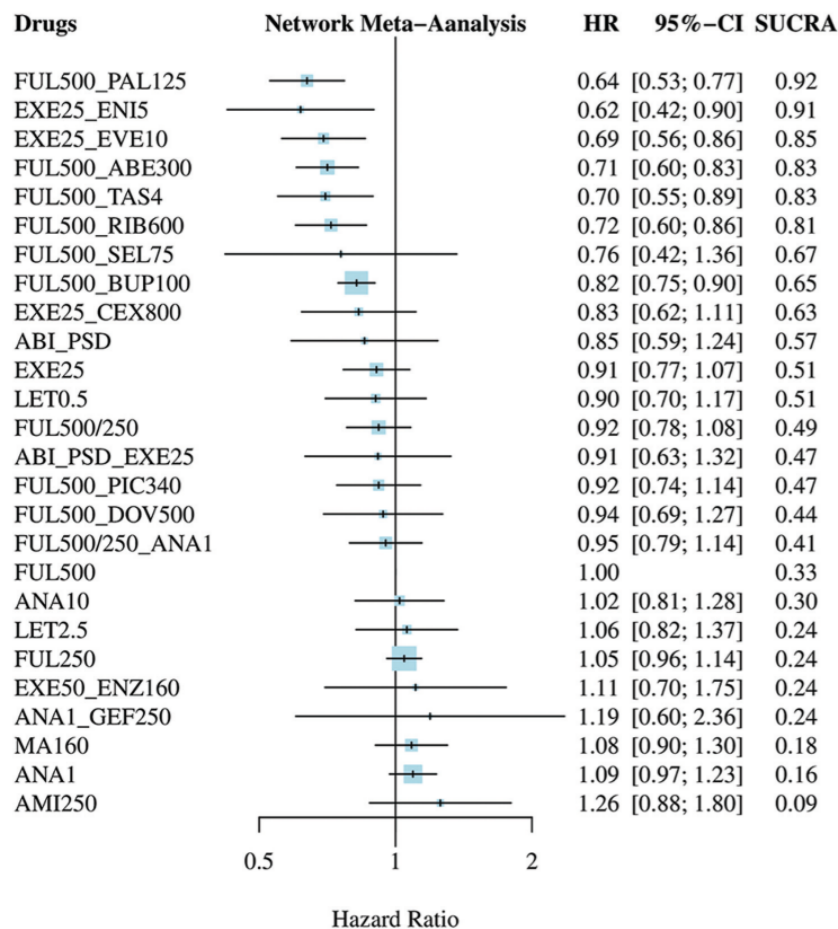
(A) Forest plot of progression free survival (Cumulative ranking).

(B) Forest plot of adverse events (Cumulative ranking).

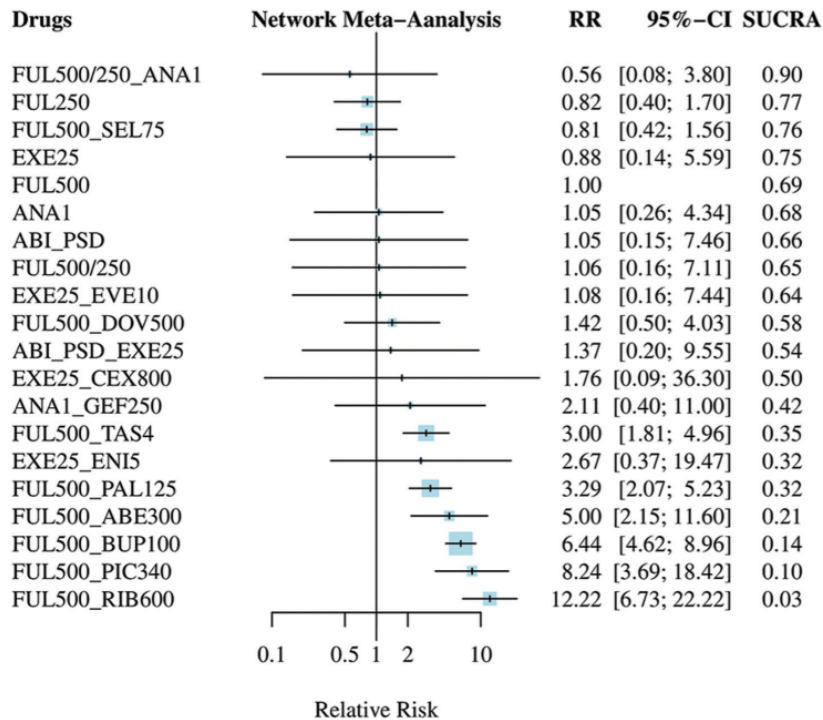
FUL500_PAL125 = Fulvestrant (500mg) + Palbociclib (125mg); EXE25_ENI5 = Exemestane (25mg) + Entinostat (5mg); EXE25_EVE10 = Exemestane (25mg) + Everolimus (10mg); FUL500_ABE300 = Fulvestrant

(500mg) + Abemaciclib (300mg); FUL500_TAS4 = Fulvestrant (500 mg) + Taselisib (4mg); FUL500_RIB600 = Fulvestrant (500mg) + Ribociclib (600mg); FUL500_SEL75 = Fulvestrant (500mg) + Selumetinib (75mg); FUL500_BUP100 = Fulvestrant (500mg) + Buparlisib (100mg); EXE25_CEX800 = Exemestane (25mg) + Celecoxib (800mg); ABI_PSD = Abiraterone acetate + Prednisone; EXE25 = Exemestane (25mg); LET0.5 = Letrozole (0.5 mg); FUL500/250 = Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg); ABI_PSD_EXE25 = Abiraterone acetate + Prednisone + Exemestane (25mg); FUL500_PIC340 = Fulvestrant (500mg) + Pictilisib (340mg); FUL500_DOV500 = Fulvestrant (500mg) + Dovitinib (500mg); FUL500/250_ANA1 = Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg) + Anastrozole (1mg); FUL500 = Fulvestrant (500mg); ANA10 = Anastrozole (10mg); LET2.5 = Letrozole (2.5 mg); FUL250 = Fulvestrant (250mg); EXE50_ENZ160 = Exemestane (50mg) + Enzalutamide (160mg); ANA1_GEF250 = Anastrozole (1mg) + Gefitinib (250mg); MA160 = Megestrol acetate (160mg); ANA1 = Anastrozole (1mg); AMI250 = Aminoglutethimide (250mg). CI=confidence interval, HR=hazard ratio, RR=risk ratio, SUCRA=surface under the cumulative ranking curve.

A)



B)



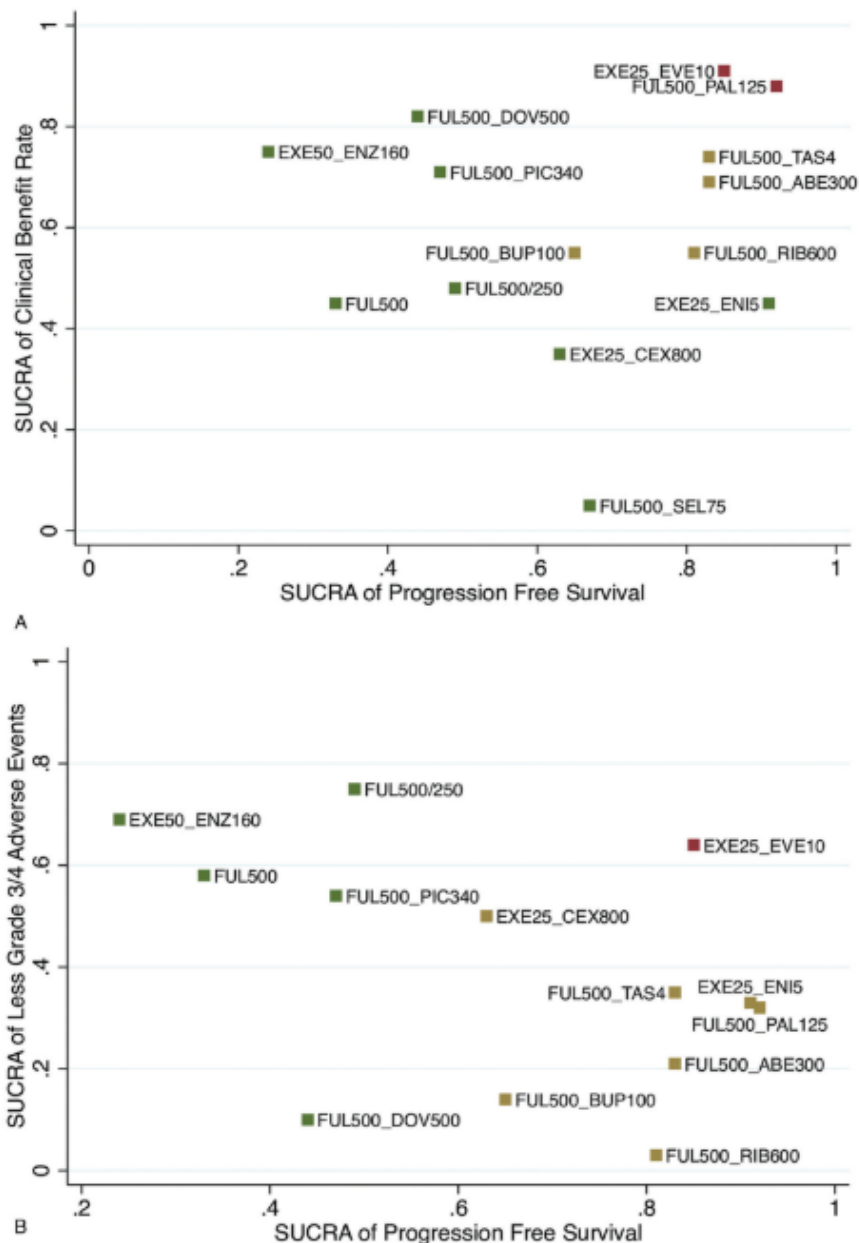
- CBR and overall response rate (ORR)
- We further explored the results of CRB and ORR (...). Exemestane 25mg plus everolimus 10mg was found to be the best meaningful therapy both in CBR (risk ratio: 1.84, 95% CI: 1.21–2.80, SUCRA: 91%) and ORR (risk ratio: 6.05, 95% CI: 1.75–20.87, SUCRA: 97%). Fulvestrant 500mg combined with palbociclib 125mg, or abemaciclib 300mg, or taselisib 4mg, or dovitinib 500mg all revealed both better efficacies in CBR and ORR than fulvestrant 500mg alone. However, the difference in CBR or ORR between the combination of exemestane 25mg plus entinostat 5mg with fulvestrant 500mg alone were not significantly different (see Table, Supplemental Digital Content 7, <http://links.lww.com/MD/D987>, which illustrates the Summary of clinical benefit rate and overall response rate, Supplemental Digital Content 8, <http://links.lww.com/MD/D988>, which illustrates the NMA of secondary outcomes).
- Grade 3/4 and treatment discontinuation
- In the safety evaluation, 6 fulvestrant 500-mg-based therapies combined with either CDK 4/6 or PIK3 inhibitors all showed statistically significant increases in the risk of grade 3/4 AEs. Fulvestrant 500-mg-based therapies combined with palbociclib 125mg, abemaciclib 300mg, taselisib 4mg, ribociclib 600mg, pictilisib 340mg, or buparlisib 100mg increased the risk of grade 3/4 AEs more than 3 times as they were compared with fulvestrant 500mg alone, the risk ratios ranged from 3.00 to 12.22 (...).
- We generated 2 scatter plots: one combined PFS with CBR to distinguish the true clinical efficacy, and the other put PFS and grade 3/4 AEs together to consider efficacy and safety together. When assessing the effect of CRB and PFS together, fulvestrant 500mg plus palbociclib 125mg and exemestane 25mg plus everolimus 10mg were the top 2 choices for postmenopausal pretreated ABC/MBC patients (Fig. 4A). If safety was the top priority, exemestane 25mg plus everolimus 10mg was the optimal therapy (Fig. 4B).

Figure 4. Scatter plots of network meta-analyses, presenting with cumulative SCRUA values (the closer to 1.0, the better).

(A) Association of progression free survival (X-axis) and clinical benefit rate (Y-axis).

(B) Association of progression free survival (X-axis) and grade 3/4 adverse events (Y-axis).

FUL500_PAL125 = Fulvestrant (500mg) + Palbociclib (125mg); EXE25_ENI5 = Exemestane (25mg) + Entinostat (5mg); EXE25_EVE10 = Exemestane (25mg) + Everolimus (10mg); FUL500_ABE300 = Fulvestrant (500mg) + Abemaciclib (300mg); FUL500_TAS4 = Fulvestrant (500mg) + Taselisib (4mg); FUL500_RIB600 = Fulvestrant (500mg) + Ribociclib (600mg); FUL500_SEL75 = Fulvestrant (500mg) + Selumetinib (75mg); FUL500_BUP100 = Fulvestrant (500mg) + Buparlisib (100mg); EXE25_CEX800 = Exemestane (25mg) + Celecoxib (800mg); ABI_PSD = Abiraterone acetate + Prednisone; EXE25 = Exemestane (25mg); LET0.5 = Letrozole (0.5 mg); FUL500/250 == Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg); ABI_PSD_EXE25 = Abiraterone acetate + Prednisone + Exemestane (25mg); FUL500_PIC340 = Fulvestrant (500mg) + Pictilisib (340mg); FUL500_DOV500 = Fulvestrant (500mg) + Dovitinib (500mg); FUL500/250_ANA1 = Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg) + Anastrozole (1mg); FUL500 = Fulvestrant (500mg); ANA10 = Anastrozole (10mg); LET2.5 = Letrozole (2.5 mg); FUL250 = Fulvestrant (250mg); EXE50_ENZ160 = Exemestane (50mg) + Enzalutamide (160mg); ANA1_GEF250 = Anastrozole (1mg) + Gefitinib (250 mg); MA160 = Megestrol acetate (160mg); ANA1 = Anastrozole (1mg); AMI250 = Aminoglutethimide (250mg).



Anmerkung/Fazit der Autoren

On the basis of this analysis, the 2 combinations of exemestane plus everolimus and fulvestrant plus palbociclib were the best treatment options.

Piezzo M et al., 2020 [20].

Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

The introduction of CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy (ET) represents the most relevant advance in the management of hormone receptor (HR) positive, HER2-negative metastatic breast cancer over the last few years. This meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) is aimed to better characterize the efficacy of CDK4/6 inhibitors in some relevant subgroups and to test heterogeneity between different compounds with a particular focus on their ability to improve overall survival (OS).

Methodik

Population:

- Patients with HR-positive/HER2-negative advanced or metastatic BC

Intervention:

- selective inhibitor of CDK4/6 (palbociclib, ribociclib or abemaciclib)

Komparator:

- standard of care (SOC) treatment ± placebo)
- standard of care (SOC) treatment included ET only, such as aromatase inhibitors (i.e., anastrozole, letrozole, exemestane), oestrogen receptor modulators (i.e., tamoxifen) or selective oestrogen receptor downregulators (i.e., fulvestrant)

Endpunkte:

- primary outcome of interest (PFS/TTP reported in terms of HR and related CIs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed and the Cochrane databases; Research was restricted from January 2010 until June 30, 2019, but two additional results, relevant to assess overall survival, were added: MONALEESA-3 and MONARCH-2, presented at the European Society for Medical Oncology Meeting (ESMO) in September 2019
- A computerized search was also run in order to identify abstracts and presentations of relevant unpublished studies, reported at the Annual Meetings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABC), and at ESMO meetings over the last three years. Additional studies were hand-searched on Clinicaltrials.gov.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs; 4580 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included studies.

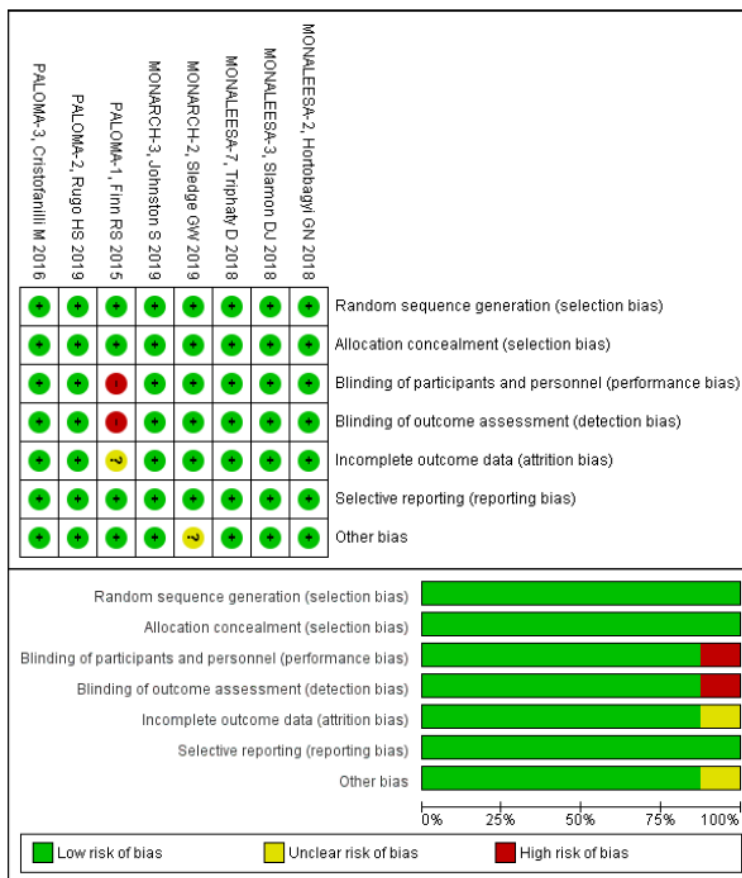
First Author, Year (Study Name)	Phase	Population	Experimental Arm (n)	Control Arm (n)	Endocrine Status	Median PFS Exp Arm	Median PFS Ctrl Arm	HR (95% CI)
Hortobagyi GN, 2018 (MONALEESA-2)	III	Post-menopausal AI-sensitive	Ribociclib + Letrozole (334)	Letrozole + Placebo (334)	Sensitive	25.3 (23.0-30.3)	16 (13.4-18.2)	0.568 (0.457-0.704)
Slamon DJ, 2018 (MONALEESA-3)	III	Post-menopausal AI-sensitive/resistant	Ribociclib + Fulvestrant (484)	Fulvestrant + Placebo (242)	Mixed	20.5 (18.5-23.5)	12.8 (10.9-16.3)	0.593 (0.480-0.732)
Tripathy D, 2018 (MONALEESA-7)	III	Pre-menopausal AI-sensitive	Ribociclib + Tamoxifene or NSAI (335)	Placebo + Tamoxifene or NSAI (337)	Mixed	23.8 (19.2-NR *)	13.3 (11.0-16.4)	0.553 (0.441-0.694)
Sledge GW, 2019 (MONARCH-2)	III	Pre/Post-menopausal AI-resistant	Abemaciclib + Fulvestrant (446)	Fulvestrant + Placebo (223)	Resistant	16.4 (not reported)	9.3 (not reported)	0.553 (0.449-0.681)
Johnston S, 2019 (MONARCH-3)	III	Pre/Post-menopausal AI-sensitive	Abemaciclib + NSAI (328)	Placebo + NSAI (165)	Sensitive	28.1 (not reported)	14.7 (not reported)	0.540 (0.418-0.698)
Finn RS, 2015 (PALOMA-1)	II	Pre/Post-menopausal AI-sensitive	Palbociclib + Letrozole (84)	Letrozole (81)	Sensitive	20.2 (13.8-27.5)	10.2 (5.7-12.6)	0.488 (0.319-0.748)
Rugo HS, 2019 (PALOMA-2)	III	Pre/Post-menopausal AI-sensitive	Palbociclib + Letrozole (444)	Letrozole (222)	Sensitive	27.6 (22.4-30.3)	14.5 (12.3-17.1)	0.563 (0.461-0.687)
Cristofanilli M, 2016 (PALOMA-3)	III	Pre/Post-menopausal AI-resistant	Palbociclib + Fulvestrant (521)	Fulvestrant + Placebo (347)	Resistant	9.5 (9.2-11.0)	4.6 (3.5-5.6)	0.46 (0.36-0.59)

* NR, not reached.

Qualität der Studien:

- Overall, the risk of selection, performance, attrition, detection, and reporting bias was very low because all trials were double blind, with the exception of the PALOMA-1 study that was a phase II, open-label study.

Figure S2. Risk of bias for selected studies: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study



Studienergebnisse:

- PFS
- PFS hazard ratios were directly available for all included studies. Single study HRs ranged from 0.46 to 0.59 and were all statistically significant. Pooled analysis showed a statistically significant improvement in PFS for patients treated with the CDK4/6 inhibitor in combination with ET versus patients treated with ET alone (HR 0.547 [95% CI 0.504, 0.594], p-value < 0.0001). Both a fixed-effect model and a random-effect model were implemented, as initially planned if no heterogeneity between studies was detected (I^2 0%; χ^2 2.95, p 0.89) or publication bias (Egger test, p 0.09).
- AI Sensitivity and Treatment-Free Interval (TFI) Based on the aforementioned definitions, we pooled PFS estimates for AI-sensitive patients and AI-resistant patients among all trials included in this analysis. Patients with de novo disease were considered a separate group. A total of 5329 patients were included in this group, of which 2852 were AI-sensitive, 1536 were AI-resistant, and 941 patients had de novo disease. MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONARCH-3, PALOMA-1, and PALOMA-2 studies enrolled exclusively AI-sensitive patients while MONARCH-2 and PALOMA-3 enrolled AI-resistant patients only; MONALEESA-3 enrolled both sensitive and resistant patients. It also enrolled 'de novo' patients (19% of the total), but separate estimates for these patients are not available. 'De novo' patients of the MONALEESA-3 trial were therefore included in the AI-sensitive group for the purpose of this meta-analysis. No between-group difference was observed (I^2 0%; χ^2 4.92, p-value 0.960). The pooled HRs were very similar in AI-sensitive and 'de novo' AI-resistant patients. The treatment-free interval (TFI) was defined as the time from the end of the adjuvant therapy
- to randomization. TFI was analyzed at four time points: ≤ 24 months, > 24 months, ≤ 36 months, and > 36 months. Overall, 1391 patients were included in this analysis, of which 199 had a TFI ≤ 24 months, 686 had a TFI > 24 months, 244 had a TFI ≤ 36 months, and 262 had a TFI > 36 months. No significant heterogeneity was observed (I^2 0%; χ^2 6.22, p-value 0.622). The pooled analysis confirms the beneficial effect of adding the CDK4/6 inhibitor to standard ET regardless the treatment-free interval. The estimated pooled HRs according the AI-sensitivity and TFI are shown in Figure 1.

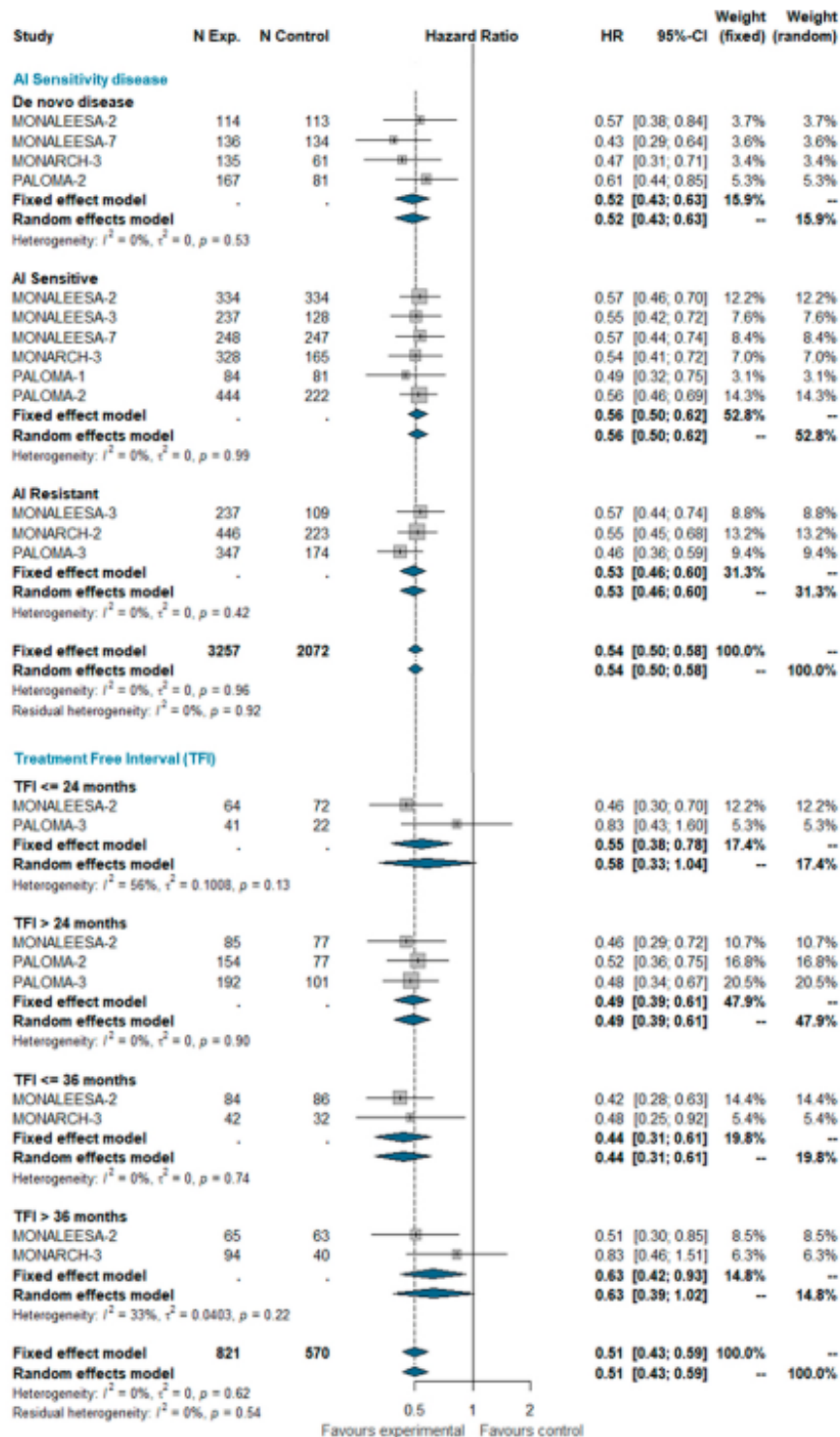
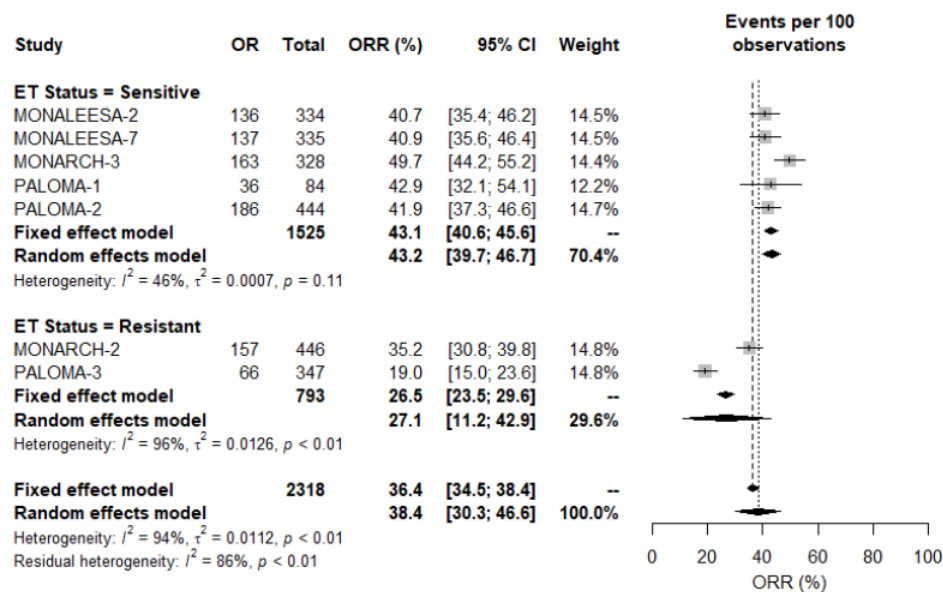


Figure 1. Pooled comparison of PFS according endocrine sensitivity (de novo disease, AI sensitive, AI resistant) and treatment-free interval (TFI <= 24 months, TFI > 24 months, TFI <= 36 months, TFI > 36 months). Abbreviations: PFS: progression free survival; N exp: number of patients randomized in experimental arm; N control: number of patients randomized in control arm; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; AI: aromatase inhibitors; TFI: treatment free interval).

- Objective Response
- ORR data were available for all studies. Pooled estimates of ORR were summarized as bar plots; forest plots are available as Supplemental Data. Figure 3 shows the bar plot of

pooled ORR in all randomly assigned patients and in patients with measurable disease according to AI sensitivity. Overall, 2318 patients treated with the CDK 4/6 inhibitor plus ET and 1536 patients treated with ET alone were included in this analysis, while 1781 patients had measurable disease (1195 treated with the CDK 4/6 inhibitor + ET and 586 treated with ET alone). The meta-analysis shows an increased ORR in patients treated with CDK 4/6 inhibitors, both in AI-sensitive (pooled ORR = 43.3% for CDK4/6 inhibitor-treated patients) and AI-resistant groups (pooled ORR = 26.5% for CDK4/6 inhibitor-treated patients). Patients treated with the CDK 4/6 inhibitor reached a pooled ORR of 55% in the AI-sensitive group and 35.6% in the AI-resistant group.

Figure S6. Meta-analysis of objective response rate (ORR) in patients treated with CDK 4/6 inhibitor plus endocrine therapy according AI-sensitivity



A meta-analysis of single proportions was carried out to obtain the pooled estimate of ORR in patients treated with CDK 4/6 inhibitor plus endocrine therapy according their AI-sensitivity.

- Overall Survival
- Overall survival (OS) data were available only for MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, MONARCH-2, PALOMA-1, and PALOMA-3 trials [24,27,28,35–37]. This analysis included a total of 3421 patients, of which 2030 were treated with CDK 4/6 inhibitors and 1391 were treated with ET alone. The pooled HR indicates a statistically significant reduction in the risk of dying for patients receiving the CDK4/6 inhibitor (HR 0.763 [95% CI 0.683; 0.852], p -value < 0.0001); this effect is independent of whether patients were AI sensitive or not. When grouped by CDK4/6 inhibitor, a statically significant reduction in the hazard of dying was apparent for ribociclib and abemaciclib only, but not for palbociclib (Figure 4). However, the test for heterogeneity (I^2 0%; χ^2 1.44, p -value 0.919) suggests that discrepant OS results among different CDK4/6 inhibitors may be explained by chance.

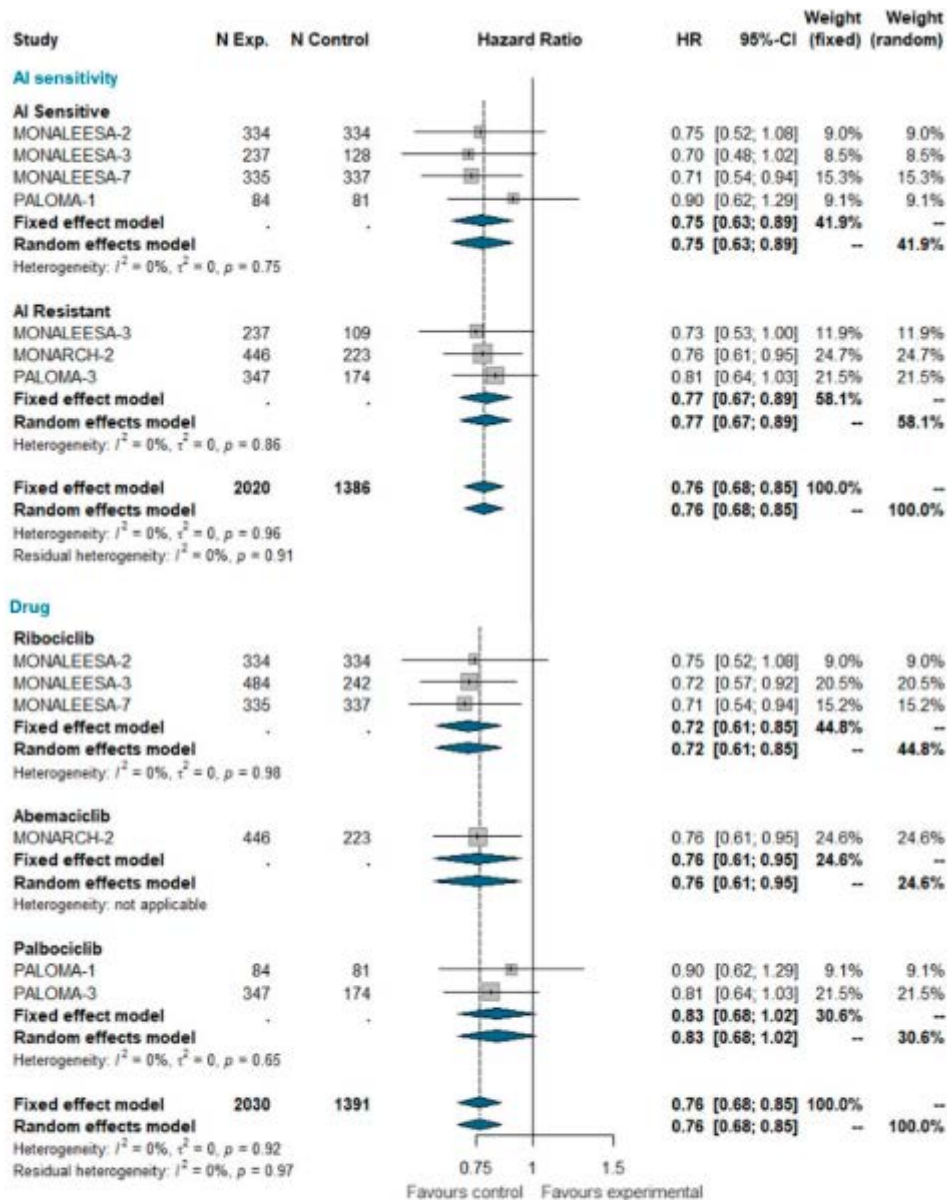


Figure 4. Meta-analysis of overall survival grouped by AI sensitivity (AI sensitive versus AI resistant) and CDK 4/6 inhibitor (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib). Abbreviations: OS: overall survival; N exp: number of patients randomized in experimental arm; N control: number of patients randomized in control arm; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; AI: aromatase inhibitors).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adding a CDK4/6 inhibitor to ET is beneficial in terms of PFS, irrespective of the presence or not of visceral metastases, the number of metastatic sites, and the length of the treatment-free interval (TFI). The addition of CDK4/6 inhibitors produces a significant OS improvement, both in aromatase inhibitor (AI)-sensitive (HR 0.75, 95% CI) and AI-resistant patients (HR 0.77, 95% CI [0.67–0.89]). Pooled data from each single drug show that palbociclib remains the only class member not showing a statistically significant HR for OS (HR 0.83, 95% CI [0.68–1.02]).

Schettini F et al., 2020 [22].

Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor–Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

Cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors þ endocrine therapy (ET) prolonged progression-free survival as first- or second-line therapy for hormone receptor-positive (HRþ)/HER2-negative metastatic breast cancer prognosis. Given the recent publication of overall survival (OS) data for the 3 CDK4/6-inhibitors, we performed a meta-analysis to identify a more precise and reliable benefit from such treatments in specific clinical subgroups.

Methodik

Population:

- hormone receptor-positive (HRþ)/HER2-negative metastatic breast cancer
- Subgroups of interest were the following: visceral disease (yes vs no), bone-only disease (yes vs no), number of metastatic sites (<3 sites vs ≥3), endocrine sensitivity and resistance (yes vs no), previous CT for the metastatic setting (yes vs no), age (<65 vs ≥65 years), and menopausal status (pre-perimenopausal vs postmenopausal). Endocrine resistance and sensitivity were defined according to ESO-ESMO International Consensus Guidelines

Intervention/ Komparator:

- cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors + endocrine therapy (ET)

Endpunkte:

- overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed at the end of October 2019; European Society for Medical Oncology (ESMO) and American Society of Clinical Oncology meetings' and San Antonio Breast Cancer Symposium' online databases were also consulted.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of Bias" tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six studies (3421 patients)

Charakteristika der Population:

- Three out of 6 (50.0%) studies were set in first line, while the remaining (50.0%) were set in first or second line.

Table 1. Characteristics and results of published randomized phase II or III trials of CDK4/6-inhibitors combined with ET in HR+/HER2-negative MBC

Features	Published randomized Phase II or III trials								
	PALOMA 1	PALOMA 2	PALOMA 3	MONALEESA 2	MONALEESA 7	MONALEESA 3	MONARCH 3	MONARCH 2	MONARCH plus
Phase	II	III	III	III	III	III	III	III	III
No. of patients	165	666	521	668	672	726	493	669	463
Treatment	Palbociclib + letrozole vs letrozole	Palbociclib + letrozole vs letrozole	Palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant (+ GnRHa in pre/peri pts)	Ribociclib + letrozole vs letrozole	Ribociclib + tamoxifen or AI + GnRHa vs tamoxifen or AI + GnRHa	Ribociclib + fulvestrant vs fulvestrant	Abemaciclib + NSAI vs NSAI	Abemaciclib + fulvestrant vs fulvestrant (+ GnRHa in pre/peri pts)	Abemaciclib + NSAI or fulvestrant vs NSAI or fulvestrant
Menopausal status at moment of trial enrollment	Post	Post	Pre/post	Post	Pre	Post	Post	Pre/post	Post
Setting	1st line HR+ HER2- MBC	1st line HR+ HER2- MBC	≥1st line HR+ HER2- MBC	1st line HR+ HER2- MBC	1st line HR+ HER2- MBC	≥1st line HR+ HER2- MBC	1st line HR+ HER2- MBC	≥1st line HR+ HER2- MBC	≥1st line HR+ HER2- MBC
Median PFS, mo	20.2 vs 10.2	24.8 vs 14.5	9.5 vs 4.6	25.3 vs 16.0	23.8 vs 13.0	20.5 vs 12.8	NR vs 14.7	16.4 vs 9.3	NR and 11.5 vs 14.7 and 5.6
PFS HR (95% CI)	0.49 (0.32 to 0.75)	0.58 (0.46 to 0.72)	0.46 (0.36 to 0.59)	0.57 (0.46 to 0.70)	0.55 (0.44 to 0.69)	0.59 (0.48 to 0.73)	0.54 (0.41 to 0.72)	0.55 (0.45 to 0.68)	0.50 (0.35 to 0.72) and 0.38 (0.24 to 0.59)
ORR ^a	43% vs 33%	42% vs 35%	25% vs 11%	43% vs 29%	51% vs 36%	41% vs 9%	59% vs 44%	48% vs 21%	56% and 39% vs 30% and 8%
Median OS, mo	37.5 vs 33.3	NM	35.0 vs 28.0	NR	NR vs 40.9	NR vs 40.0	NM	46.7 vs 37.3	NM
OS HR (95% CI)	0.81 (0.49 to 1.35)	NM	0.81 (0.64 to 1.03)	0.75 (0.52 to 1.08)	0.71 (0.54 to 0.95)	0.72 (0.57 to 0.92)	NM	0.76 (0.61 to 0.95)	NM
Journal/Congress ^b	Lancet Oncol/J Clin Oncol	N Engl J Med	New Engl J Med	Ann Oncol	New Engl J Med	N Engl J Med	J Clin Oncol	JAMA Oncol	Ann Oncol
First author ^b	Finn RS	Finn RS	Turner NC	Hortobagyi G	Im S-A	Slamon DJ	Goetz MP	Sledge GW	Jiang Z
Year ^b	2014/2017	2016	2018	2018	2019	2019	2017	2019	2019

^aValues are rounded. AI = aromatase inhibitor; CI = confidence interval; ET = endocrine therapy; GnRHa = gonadotropin-releasing hormone agonist; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR = hazard ratio; HR+ = hormone receptor positive; MBC = metastatic breast cancer; NM = not mature; NR = not reached; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; ORR = overall response rate; OS = overall survival; peri = perimenopausal; PFS = progression-free survival; post = postmenopausal; pre = premenopausal; ESMO = European Society for Medical Oncology; ASCO = American Society of Clinical Oncology.

^bThe citations refer to manuscripts with available OS results unless they have not been published yet.

Qualität der Studien:

- The studies included in our analyses did not show any relevant risk of bias within the 7 domains considered.

Studienergebnisse:

- A clear OS benefit was observed in patients without (hazard ratio [HR] = 0.68, 95% confidence interval [CI] = 0.54 to 0.85, I² = 0.0%) and with visceral involvement (HR = 0.76, 95% CI = 0.65 to 0.89, I² = 0.0%), with at least 3 metastatic sites (HR = 0.75, 95% CI = 0.60 to 0.94, I² = 11.6%), in an endocrine-resistant (HR = 0.79, 95% CI = 0.67 to 0.93, I² = 0.0%) and sensitive subset (HR = 0.73, 95% CI = 0.61 to 0.88, I² = 0.0%), for younger than 65 years (HR = 0.80, 95% CI = 0.67 to 0.95, I² = 0.0%) and 65 years or older (HR = 0.71, 95% CI = 0.53 to 0.95, I² = 44.4%), in postmenopausal (HR = 0.76, 95% CI = 0.67 to 0.86, I² = 0.0%) and pre- or perimenopausal setting (HR = 0.76, 95% CI = 0.60 to 0.96, I² = 0.0%) as well as in chemotherapy-naïve patients (HR = 0.72, 95% CI = 0.55 to 0.93, I² = 0.0%).

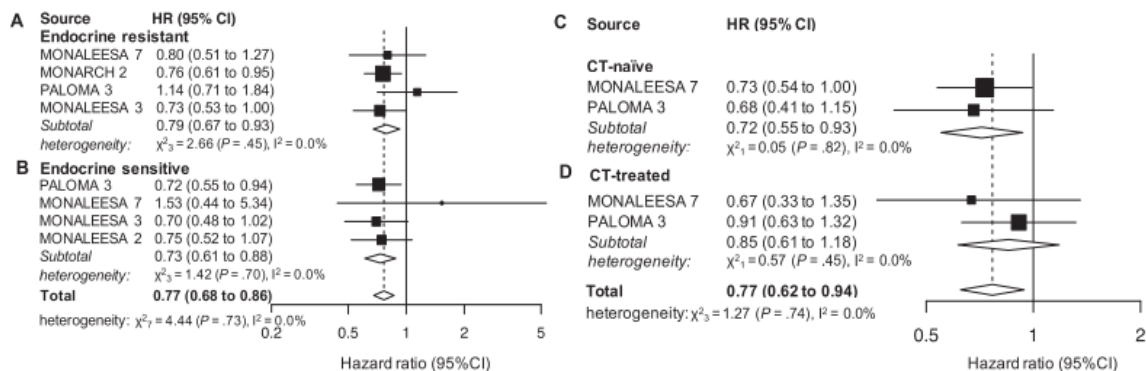
Table 2. Full subgroup analyses results^a

Variables	No. of Pts	No. of studies	Pooled HR (95% CI)	I ² , %	P _{pooled}	P _H	P _{sub. diff.}
Age, y	1916	3	0.77 (0.66 to 0.88)	12.0	<.001	.34	.49
<65	1203	3	0.80 (0.67 to 0.95)	0.0	.01	.45	
≥65	713	3	0.71 (0.53 to 0.95)	44.4	.003	.17	
Menopausal status	3417	6	0.75 (0.67 to 0.84)	0.0	<.001	.95	.99
Pre- or perimenopausal	894	3	0.76 (0.60 to 0.96)	0.0	.02	.41	
Postmenopausal	2523	5	0.76 (0.67 to 0.86)	0.0	<.001	.89	
Bone-only disease	1577	3	0.74 (0.62 to 0.89)	0.0	<.001	.61	.47
Yes	492	3	0.82 (0.60 to 1.13)	0.0	.23	.45	
No	1085	2	0.71 (0.58 to 0.88)	0.0	.002	.47	
Metastatic sites	1600	3	0.77 (0.65 to 0.91)	0.0	.002	.63	.74
<3	891	2	0.79 (0.62 to 1.01)	0.0	.06	.63	
≥3	709	3	0.75 (0.60 to 0.94)	11.6	.02	.32	
Previous CT in metastatic setting	979	2	0.77 (0.62 to 0.94)	0.0	.01	.74	.42
Yes	271	2	0.85 (0.61 to 1.18)	0.0	.34	.45	
No	708	2	0.72 (0.55 to 0.93)	0.0	.01	.82	
Visceral involvement	2291	4	0.73 (0.65 to 0.83)	0.0	<.001	.89	.91
No	901	3	0.68 (0.54 to 0.85)	0.0	<.001	.96	
Yes	1390	4	0.76 (0.65 to 0.89)	0.0	<.001	.69	
Endocrine sensitivity status	2834	5	0.77 (0.68 to 0.86)	0.0	<.001	.73	.55
Resistance	1331	4	0.79 (0.67 to 0.93)	0.0	.004	.45	
Sensitive	1503	4	0.73 (0.61 to 0.88)	0.0	.001	.70	

^aCI = confidence interval; CT = chemotherapy; HR = hazard ratio; P_H = P value for heterogeneity test; P_{pooled} = P value for the pooled analysis; P_{sub.diff.} = P value for subgroup differences; Pts = patients.

- Endocrine Sensitivity Status
- Four studies provided results for the endocrine resistant subset (1331 patients). The effect in the subgroup was statistically significant (HR = 0.79, 95% CI = 0.67 to 0.93, P=.004, I² = 0.0%; Figure 2A). Four studies (1503 patients) reported results for the endocrine sensitive subset, which was statistically significant as well (HR ¼ 0.73, 95% CI = 0.61 to 0.88, P=.001, I² = 0.0%; Figure 2B). The overall effect in the joint analysis of the 2 subgroups was also statistically significant (HR = 0.77, 95% CI = 0.68 to 0.86, P<.001, I² = 0.0%; Figure 2), whereas the between-group difference for the endocrine resistance and sensitive setting was not (P=.55).
- Previous CT for Metastatic Disease
- Two studies reported results for CT-naïve (708) and CTpretreated (271) patients in a metastatic setting. A statistically significant cumulative effect was demonstrated for the first (HR = 0.72, 95% CI = 0.55 to 0.93, P=.01, I² = 0.0%; Figure 2C) but not for the latter group (HR = 0.85, 95% CI = 0.61 to 1.18, P=.34, I² = 0.0%; Figure 2D). The joint analysis of the 2 subpopulations was statistically significant (HR = 0.77, 95% CI ¼ 0.62 to 0.94, P=.01, I² = 0.0%; Figure 2), and there was no statistically significant difference between the 2 groups (P=.42).

Figure 2. Pooled overall survival (OS) according to endocrine resistance status and previous chemotherapy (CT). Pooled OS in patients younger than 65 years (A), 65 years or older (B), postmenopause (C) and pre- or perimenopause (D). CI ¼ confidence interval; HR ¼ hazard ratio.



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, CDK4/6-inhibitors plus ET combinations are substantially effective in improving OS in HRp/HER2-negative MBC as first- or second-line treatment in young or adult (<65 years) as well as in older patients independently from visceral involvement, endocrine sensitivity, and menopausal status. Ribociclib-based combinations might be preferred for the premenopausal setting, because the major contribution on the overall positive subgroup analysis result came from the ribociclib-based MONALEESA 7 trial, which specifically enrolled pre- and perimenopausal patients (a total of 672), whereas the other studies included only contributed with relatively small subgroups of the overall patients enrolled (108 and 114 for PALOMA 3 and MONARCH 3, respectively). On the other hand, abemaciclib-based combinations might be preferred for endocrine-resistant tumors, being the only CDK4/6inhibitor clearly providing a statistically significant effect in this subset. However, it must be considered that this is only speculative, because no currently published data support the superiority of 1 of the 3 molecules, or the same CDK4/6inhibitor with a different ET companion (AI, fulvestrant or tamoxifen), over the others (10,31). Furthermore, the degree of benefit shown across pivotal trials for the intention-to-treat populations is quite similar (3–9).

Thein KZ et al., 2020 [23].

Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The primary objective of our analysis was to determine the risk of VTE with the use of CDKIs plus ET versus ET alone in patients with MBC. Subgroup analyses for RRs for VTE risk were conducted based on different CDKIs; types of ET, or whether CDKIs containing regimen were used as firstline or secondline treatment, in the HR-positive, HER2-negative MBC.

Methodik

Population:

- hormone receptor positive, HER-2 negative, metastatic BC

Intervention:

- CDKIs-based regimen

Komparator:

- nicht eingeschränkt

Endpunkte:

- venous thromboembolism (VTE) as adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search in MEDLINE and EMBASE databases, from inception until 31 August 2019
- hand searched major oncology conferences, especially the American Society of Clinical Oncology and the European Society of Medical Oncology

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias for each study was evaluated by Cochrane RevMan 5.3 software

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCT

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Study	Author (year)	Study type	Study phase	Type of cancer	Line of treatment	Number of patients		Treatments rendered		Number of VTE events	
						CDK 4/6 inhibitor	Control	CDK 4/6 inhibitor	Control	CDK 4/6 inhibitor	Control
PALOMA 1 [19]	Finn (2015)	Open label, randomized	Phase 2	ER + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	83	77	Palbociclib + letrozole	Letrozole	4	0
PALOMA 2 [20]	Finn (2016)	Randomized, multicenter, double-blind	Phase 3	ER + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	444	222	Palbociclib + letrozole	Letrozole	4	3
PALOMA 3 [26]	Cristofanilli (2016)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	Second line	345	172	Palbociclib + fulvestrant	+ fulvestrant	6	0
MONARCH 2 [21]	Sledge (2017)	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	Second line	441	223	Abemaciclib + fulvestrant	+ fulvestrant	9	1
MONARCH 3 [22, 27]	Goetz (2017)	Randomized, double blind	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	327	161	Abemaciclib + Aromatase Inhibitor ^a		20	1
MONALEESA 2 [23]	Hortobagyi (2016)	Randomized double-blind, placebo-controlled	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	334	330	Ribociclib + letrozole	+ letrozole	2	0
MONALEESA 3 [24]	Slamon (2018)	Randomized double-blind, placebo-controlled	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line or Second line	484	242	Ribociclib + fulvestrant	Fulvestrant	1	1
MONALEESA 7 [25, 28]	Tripathy (2018)	Randomized, double blind	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	335	337	Ribociclib + hormone therapy ^b	Hormone therapy ^b	10	4

HR + ve, hormone receptor positive; HER2 – ve, HER2 negative; CDK 4/6 inhibitor, cyclin dependent kinase 4 and 6 inhibitor; VTE, venous thromboembolism

^aIncludes a nonsteroidal aromatase inhibitor: anastrozole or letrozole

^bIncludes goserelin and either a nonsteroidal aromatase inhibitor or tamoxifen

Qualität der Studien:

Table 2 Risk of bias summary

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Free of selective reporting (reporting bias)
PALOMA 1 (Finn et al., 2015)	+	+	-	+	+	+
PALOMA 2 (Finn et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
PALOMA 3 (Cristofanilli et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
MONARCH 2 (Sledge et al., 2017)	+	+	+	+	+	+
MONARCH 3 (Goetz et al., 2017)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 2 (Hortobagyi et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 3 (Slamon et al., 2018)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 7 (Tripathy et al., 2018)	+	+	+	+	+	+

Abbreviations: +, low risk of bias; -, high risk of bias; ?, unclear risk of bias

All studies used computer-generated randomization schedule and only PALOMA 2 study lacked blinding between investigators and participants. Other biases remain uncertain since they are pharmaceutical sponsored studies.

Studienergebnisse:

- The total number of VTE events occurred in 56 (2%) in the CDKIs group compared to 10 (0.5%) in the control group. The pooled RR for VTE was 2.62 (95% CI 1.21–5.65; P = 0.01) and the absolute RD was 0.01 (95% CI 0.00–0.03; P = 0.02) (Figs. 2, 3). Over a median follow-up of up to 36 months, the pooled RR of VTE was 3.18 (95% CI 1.22–8.24; P = 0.02) and RD was 0.03 (95% CI 0.01–0.06, P = 0.008).
- first-line: RR = 2.75 (95% CI 0.98–7.75, P = 0.06); I²=0%; CDKI-arm: Events/number of patients=40/1523; control arm: Events/number of patients=8/1127
- second-line: RR = 5.14 (95% CI 0.96–27.38, P = 0.06); I²=34%; CDKI-arm: Events/number of patients=15/786; control arm: Events/number of patients=1/395

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analyses clearly demonstrated that the addition of CDKIs to endocrine therapies in patients with HR-positive HER 2- negative MBC contribute to a higher incidence of VTE, compared to ET alone. VTE remains the second leading cause of death in cancer patients

receiving antineoplastic therapy in general. BC patients account for the vast majority of cancer patients in the world. Future well designed randomized controlled trials are required to define the actual relation and definitive incidence of VTE with different CDKIs, and their risk factors.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2021 [14] & [15].

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4.

Fragestellung

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (letzte Recherche Juni 2017);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

- Entwurferstellung und Diskussion der Empfehlungen durch Arbeitsgruppen (nach Regeln des nominalen Gruppenprozesses)
- Konsentierung der Empfehlungen und der dazu gehörigen Empfehlungsgrade durch Leitlinien-gruppe im moderierten, formalen Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess).

GoR:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades

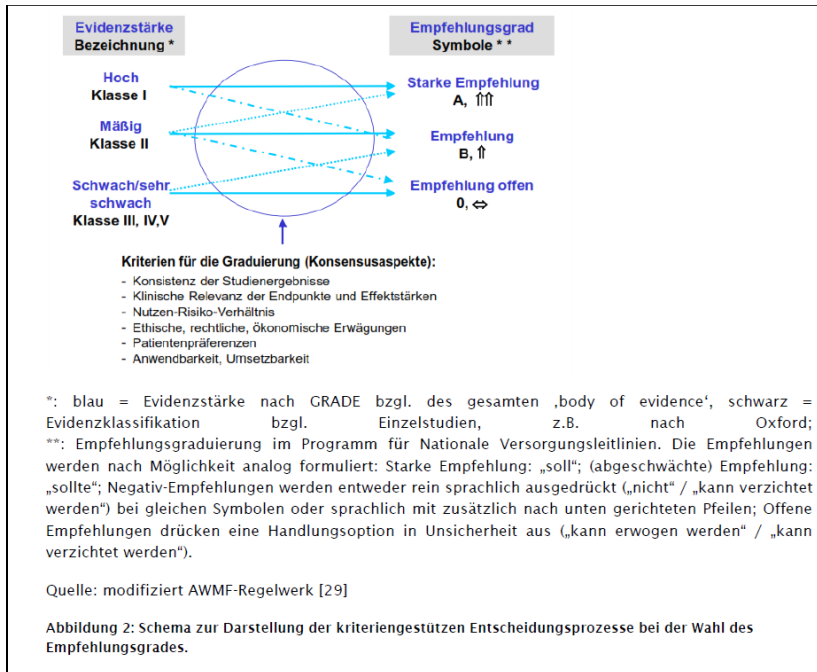


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Version 4.4 (Mai 2021) in Form eines Amendments: Es erfolgte eine Überarbeitung der Kapitel:
 - 5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
 - 5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
 Die Aktualisierung im Rahmen eines Amendments erfolgte aufgrund der Zulassung mehrerer CDK4/6-Inhibitoren.

Empfehlungen

4.7.2. Endokrine Therapie

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens
4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens
4.110.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden. Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen (Empfehlungsgrad B). Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens
4.111.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 – 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.
Level of Evidence 1a	Quellen: [726, 727, 738, 739, 741]
	Starker Konsens

4.112.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens

4.113.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.114.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.7.4. Neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

4.122.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens

4.123.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

4.124.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens

4.125.	Evidenzbasiertes Statements
Level of Evidence 1a	Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens

4.126.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.127.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.128.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante Chemotherapiekombination

4.129.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18–24 Wochen betragen. Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanziobiotisch N+, Tumorgroße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.
	Starker Konsens

4.130.	Konsensbasiertes Statement
EK	Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.
	Starker Konsens

Postneoadjuvante Behandlung

4.131.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei adäquater Anthrazyklin-Taxan-haltiger neoadjuvanter Chemotherapie ist bei Tumorresiduen in der Brust und/oder in den Lymphknoten keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Eine postneoadjuvante Chemotherapiebehandlung sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.
	Starker Konsens

5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	<p>Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden.</p> <p>Die rein endokrine Monotherapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.</p>	
Level of Evidence 1b	Quellen: [985-991]	
	Starker Konsens	

5.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	<p>Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.</p>	
Level of Evidence 1a	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

5.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad B	<p>Bei prämenopausalen Patientinnen sollte die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant erfolgen (in Abhängigkeit von der Vortherapie).</p>	
Level of Evidence 1b	Quellen: [994-1002]	
	Starker Konsens	

5.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad O	Bei prämenopausalen Patientinnen kann die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie) in Kombination mit Tamoxifen durchgeführt werden, wenn die Therapie mit Tamoxifen vor mehr als 12 Monaten beendet wurde.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [988, 989, 1003, 1004]	
	Starker Konsens	

5.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Bei sequenziellen endokrinen Therapien sollten die verschiedenen endokrinen Substanzen in Abhängigkeit von vorhergehenden Therapien, Ansprechen, sowie Tumor- und Patientencharakteristika ausgewählt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [989, 1005, 1006]	
	Starker Konsens	

5.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad O	Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden. Als Optionen kann in Kombination mit einem GNRH-Analogen in Abhängigkeit der Vortherapie eingesetzt werden:	
	<ul style="list-style-type: none"> - Aromatasehemmer - Fulvestrant - Tamoxifen 	
Level of Evidence 1b	Quellen: [988, 989, 1003, 1004]	
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.26.

Eine endokrine Therapie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, die auf vorherige antihormonelle Therapiemaßnahmen angesprochen haben und die nicht zu der kleinen Gruppe von Patientinnen gehören, bei denen ein sehr rascher Wirkeintritt von Nöten ist (z.B. bei Luftnot bei diffuser Lungenmetastasierung oder drohendem Leberversagen bei Lebermetastasierung oder möglichem Ileus bei Peritonealkarzinose), profitieren von einer endokrinen Therapie. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist eine Remission bei 60% der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10%. Bei den seltenen Fällen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus kann die Indikation zur endokrinen Therapie allerdings auch in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf gestellt werden.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie sollte eher auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden.

Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapie mit HER2-gerichteter Therapie konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen. Deshalb wird bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Tumoren bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie empfohlen, siehe hierzu den Abschnitt Fernmetastasen – Chemotherapie [988, 1007-1018].

Hintergrund 5.27.

In einer Metaanalyse von 26 Studien mit 3.606 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom konnten Fossati et al [985] zeigen, dass die Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie zwar zu einer erhöhten Remissionsrate, nicht aber zu einem verlängerten Überleben führte. Unter der kombinierten Chemoendokrinen Therapie waren unerwünschte Wirkungen wie Ödemneigung und kardiovaskuläre Komplikationen signifikant gesteigert.

Hintergrund 5.28.

Zur Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren zusätzlich zu einer endokrinen Therapie bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen liegen Daten aus AMNOG- Nutzenbewertungen zu insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien (MONARCH-2 [189], PALOMA-3 [197] und MONALEESA-7 [200]) zu drei Substanzen (Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib) vor. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Studien (ausführliche Details zur Studienbewertung siehe Leitlinienreport). In PALOMA-3 und MONARCH-2 wurden dabei Patientinnen mit Versagen einer vorherigen Therapielinie unabhängig vom Menopausalstatus eingeschlossen, während MONALEESA-7 lediglich prä- und perimenopausale Patientinnen betraf. Eine Stratifizierung nach Menopausalstatus erfolgte für PALOMA-3 und MONARCH-3 post hoc, um den Anforderungen der Nutzenbewertung für den G-BA zu entsprechen. Die im Folgenden aufgeführten Daten zu Abemaciclib und Palbociclib sind daher Resultate von Subgruppenanalysen. Diese verfügen bei nicht signifikanten Effektschätzern nicht über eine ausreichende Teststärke, um eine statistisch abgesicherte Interpretation zu ermöglichen und sind daher als explorative Ergebnisse zu sehen.

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden den zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren entnommen, dort jeweils aus den Modulen 4 und/oder den betreffenden Publikationen. Zum Zeitpunkt des Admendments befinden sich die Wirkstoffe Abemaciclib und Ribociclib noch in zusätzlichen, laufenden Nutzenbewertungsverfahren ohne Entscheidungen über den Zusatznutzen durch den G-BA. Der Verfahrensstand kann auf den Seiten des G-BA eingesehen werden⁵.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine konsistenten Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren für die Gruppe der prä- oder perimenopausalen Patientinnen. Unter der Behandlung mit Abemaciclib oder Palbociclib bestand kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo (Abemaciclib HR: 0,69 [0,38; 1,25], Palbociclib HR: 1,07 [0,61; 1,86]) [994, 997]. Unter der Behandlung mit Ribociclib ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für prä- oder perimenopausale Patientinnen (HR: 0,71 [0,54; 0,95]), es zeigten sich aber auch deutliche Effektunterschiede bezüglich der Ethnie, Therapielinie und des Alters: Patientinnen mit Alter <40 Jahre: HR 0,79 [0,48; 1,30] vs. Alter ≥40 Jahre: HR 0,68 [0,48; 0,98]. Asiatische Patientinnen: HR 0,40 [0,22; 0,72]) vs. nicht-asiatische Patientinnen: HR 0,91 [0,64; 1,30]) [1000]. Nach Therapielinie getrennt ergaben sich für die Erstlinie ein HR von 0,68 [0,45; 1,00] und für die Zweit- und Folgelinie ein HR von 0,78 [0,50; 1,21] [1019].

Progressionsfreies Überleben

In allen drei Studien zeigte sich ein deutlicher Vorteil unter der Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren vs. Placebo hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens: HR 0,41 [0,25; 0,70] unter Abemaciclib (Zweit- und Folgelinie) [995], HR 0,44 [0,23; 0,83] unter Palbociclib (Zweit- und Folgelinie) [998] und HR 0,52 [0,38; 0,70] unter Ribociclib in der Erstlinie bzw. HR 0,62 [0,44; 0,89] in der Zweit- und Folgelinie [1001]. Es zeichneten sich für keine der drei Substanzen persistente Effektmodifikationen in Subgruppen ab [995, 998, 1001, 1020-1022], d. h. der Vorteil der CDK4/6-Inhibitoren zeigte sich auch in den untersuchten Subgruppenstrata.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine generalisierende Aussage zum Effekt der CDK4/6-Inhibitoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für alle Studien anhand des Fragebogens „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire“ (EORTC QLQ-C30) und der Skala „globaler Gesundheitszustand“ getroffen. Dazu wurde eine minimale klinisch relevante Differenz von 10 Punkten angenommen [1023, 1024]. Für die Patientinnen unter der Behandlung mit Abemaciclib zeigte sich keine signifikante, klinisch relevante Verbesserung (HR: 0,63 [0,33; 1,20]) [996]. Unter Palbociclib bestanden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo (HR: 0,81 [0,47; 1,41]) [999]. Unter Ribociclib in der Zweit- und Folgelinie wurden jedoch klinisch relevante Vorteile bezüglich des globalen Gesundheitszustandes gegenüber Placebo ermittelt (HR: 0,70 [0,53; 0,92] [1002]. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse für die bewerteten CDK4/6-Inhibitoren lassen sich für diese keine belastbaren Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren war grundsätzlich mit einer signifikant höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse assoziiert. Ausgedrückt als Hazard Ratio für das Eintreten unerwünschter Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3 wurden für alle Wirkstoffe vergleichbare Effektschätzer ermittelt: HR 5,64 [2,54; 12,55] unter Abemaciclib, HR 5,90 [2,91; 11,95] unter Palbociclib sowie HR 4,14 [3,28; 5,23] unter Ribociclib [996, 999, 1002]. Unter allen Wirkstoffen brachen Patienten die Behandlung signifikant häufiger ab als unter Placebo: RR 4,18 [0,22; 79,00] unter Abemaciclib, RR 3,60 [0,19; 67,81] unter Palbociclib und HR 1,66 [0,82; 3,38] unter Ribociclib [996, 999, 1002].

Insgesamt spricht die Evidenz insbesondere für einen Vorteil der Behandlung prä- und perimenopausaler Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Form von signifikanten Effekten für das progressionsfreie Überleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren waren für alle analysierten Patientenkollektive vergleichbar und deuteten auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber Placebo hin. Unerwünschte Ereignisse können durch ein sorgfältiges Therapiemanagement auf ein Minimum reduziert werden [1025].

Fazit prä- und perimenopausale Patientinnen

CDK4/6-Inhibitoren in der Frühen Nutzenbewertung Für Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib liegen zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung (letzte Sichtung: Februar 2020) Ergebnisse der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kommen zu dem Schluss, dass es für Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib für keine Therapieline und keine Patientengruppe Hinweise auf einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1026-1031]. Dieses Fazit beruhte im Wesentlichen auf dem beobachteten ungünstigen Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitigem Fehlen von Belegen für Vorteile bzgl. des Gesamtüberlebens oder der Lebensqualität. Effekte auf das progressionsfreie Überleben (PFS) werden im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nur berücksichtigt, wenn Analysen vorliegen, die das PFS als validen Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zeigen. Diese lagen laut IQWiG nicht vor. Somit lässt sich die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Frühen Nutzenbewertung und der Leitlinienempfehlung auf Daten zum Gesamtüberleben, die zum Zeitpunkt der Frühen Nutzenbewertung nicht vorlagen, und der Berücksichtigung des progressionsfreien Überlebens als Nutzenparameter erklären. Für Abemaciclib und Ribociclib laufen zum Zeitpunkt des Admendments jedoch weitere Nutzendossiers, deren letztendliche Bewertungen noch ausstehen⁶.

Die aufgezeigten Nebenwirkungen wurden grundsätzlich im Vergleich zu der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo bzw. alleiniger endokriner Therapie erhoben. In der klinischen Praxis ist jedoch ein Vergleich zu einer mit deutlich schwerwiegenderen Nebenwirkungen assoziierten Chemotherapie angebracht. Es ist damit zu rechnen, dass CDK4/6-Inhibitoren gegenüber den verfügbaren Chemotherapeutika ein deutlich verträglicheres Nebenwirkungsprofil zeigen als gegenüber Placebo. Darüber hinaus sind die Nebenwirkungen mit etablierten supportiven Maßnahmen sehr gut zu behandeln [1025]. Eine tabellarische Übersicht in Form von Evidenztabellen über die aufgeführten Effektschätzer befindet sich im Evidenzbericht zu dieser Leitlinie.

5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [985-991]	
	S	

5.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Level of Evidence 1a	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

5.4.2.1. Erstlinientherapie

5.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad B	Die Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren sollte durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1021, 1037-1042]	
	Starker Konsens	

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	ine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.	
	Starker Konsens	



5.4.2.2. Zweit- und Folgelinientherapie

5.36.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Sofern in der Erstlinie noch kein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt worden war, sollte er in weiteren endokrinbasierten Therapielinien eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [994, 997, 1040].	
	Starker Konsens	

5.37.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.38.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Alpelisib (bei Nachweis einer entsprechenden PI3KA Mutation) bzw. Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromatasehemmer oder vice versa dar.	
	Starker Konsens	

9. Mammakarzinom des Mannes

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.
	Starker Konsens

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.
	Starker Konsens

9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel und sollte als Mastektomie durchgeführt werden. Bei günstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust sollte die Brusterhaltung erwogen werden.
	Starker Konsens

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.
	Starker Konsens
9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei größeren Tumoren ($\geq 2\text{cm}$), bei axillärem Lymphknotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.
	Starker Konsens
9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens
9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens
9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen. b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.
	Starker Konsens

9.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Teilnahme an Studien/Registern sollte Männern mit Brustkrebs angeboten und ermöglicht werden.
	Konsens
9.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine genetische Beratung soll allen Männern mit Brustkrebs empfohlen werden.
	Konsens
9.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen der Frauen erfolgen.
	Starker Konsens
9.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Qualifizierte und sachdienliche genderspezifische Informationen (Print und Internet) sollten dem Patienten von dem behandelnden Fachpersonal zur Verfügung gestellt werden und der Zugang zum speziellen Angebot der Selbsthilfegruppen ermöglicht werden.
	Starker Konsens

NICE, 2009 [18].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Metaanalysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

LoE

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

GoR

- Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."

Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

Aktualisierungen:

- Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5
- Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.

Empfehlungen

Systemic disease-modifying therapy

Recommendations

1.3.1 Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]

1.3.2 Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]

1.3.3 For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus
Clinical Evidence: Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006). Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.

Endocrine Therapy

Recommendation

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).

1.3.5 Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]

1.3.6 Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on 1 moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in premenopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal endocrine management of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.

Clinical Evidence: The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts.

Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 98(18): 1285–1291.

Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Results from EFECT. *J Clin Oncol* 26: 1664–1670.

Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(1): 19–29.

Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. *Breast Cancer Res Treat* 106: 97–103.

Pre-menopausal women with metastatic breast cancer experienced no significant difference in tumour response or survival between ovarian ablation and tamoxifen as first-line therapy. Atamestane and toremifene as first-line combination therapy resulted in similar tumour response and survival compared with letrozole alone.

Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain.

Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 104: 236–239 –nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben)

Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.

A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.

One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall survival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.

A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (ovariectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

1.3.7 Offer tamoxifen as first-line treatment to men with ER-positive advanced breast cancer. [2009]

Rugo HS et al., 2016 [21].

Endocrine therapy for women with hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline
- Guideline Questions:

1. Is there an optimal (defined throughout this guideline as treatments with demonstrated benefits in both treatment-related and quality-of-life outcomes) first-line endocrine therapy regimen for hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC)?

1.1 For postmenopausal women: What are the optimal sequence and duration?

1.2 Should hormone therapy be administered in combination with other hormonal agents or chemotherapy?

- 1.3 For premenopausal women: What is the optimal timing of ovarian suppression or ablation? Should all patients have their ovaries suppressed? What is the best partner hormonal agent in this setting?
- 1.4 Are there demonstrated differences between pre- and postmenopausal patients?
2. Is there an optimal second- or later-line endocrine therapy for HR-positive MBC?
- 2.1 Should other treatment or disease-free interval play a role in treatment selection?
- 2.2 Which hormone therapy should be offered?
- 2.3 What are the optimal timing, dose, and schedule of treatment?
3. How or should endocrine therapies be used in combination or sequence with:
- 3.1 Mammalian target of rapamycin inhibitors (everolimus)?
- 3.2 Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (palbociclib)?
4. Does estrogen or progesterone expression (high v low expression) affect hormone therapy considerations and modify recommendations for hormone therapy—either the recommended agents or dosing details—among pre-, peri-, and postmenopausal women?
5. How does adjuvant treatment affect recommendations for treatment in the metastatic or advanced setting?
6. In which patients or settings is hormone therapy recommended over chemotherapy?
- 6.1 Is there a role for combined cytotoxic and endocrine therapies?
- 6.2 What is the optimal duration of treatment with hormonal therapy?
7. Is there a role for additional biomarkers in the selection of treatment for patients with HR-positive disease?
- 7.1 What is the role of genomic profiling or intrinsic subtypes in this population?
8. How does human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity affect treatment of patients with HR-positive MBC?
9. What are the future directions for treatment in this patient population?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- multidisciplinary Expert Panel (medical oncology, radiation oncology, psycho-oncology, patient advocacy, and guideline methodology).
- All members of the panel completed ASCO's disclosure form, which requires disclosure of financial and other interests... In accordance with the Policy, the majority of the members of the panel did not disclose any relationships constituting a conflict under the Policy.
- ASCO guidelines are based on systematic reviews of evidence from 2008 through 2015:
 - A protocol for each guideline defines the parameters for a targeted literature search, including relevant study designs, literature sources, types of reports, and prespecified study selection criteria for literature identified
 - Formal assessment of Study Quality (siehe Anhang Detaillierte Informationen + Bewertungsergebnisse)
- The co-chairs determine the need for guideline updates or revisions on the basis of periodic review and consideration of the literature. If new and compelling data are identified, the Expert Panel or an update committee is reconvened to discuss revisions to the document.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search: in Medline to 4/2014; Cochrane Library databases to Issue 3 of March 2013; Antonio Breast Cancer Symposium (2011 to 2014) and ASCO abstracts (2012 to 2014); targeted literature search update: in June 2015

LoE/ GoR

- Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence: → Anhang 2
- Recommendations reflect high, moderate or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicate that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Sonstige methodische Hinweise

- Evidenzgrundlage im Anhang abgebildet

Empfehlungen

ASCO Key Guideline Recommendations for HR-positive MBC

Hormone therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Treatment recommendations should be offered on the basis of type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormonal agent may be used again if recurrence occurs >12 months from last treatment. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Endocrine therapy should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except for patients with immediately life-threatening disease or for those experiencing rapid visceral recurrence during adjuvant endocrine therapy. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms, Evidence quality: Intermediate; Strength of Recommendation: Strong*)

Treatment should be administered until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong*)

The use of combined endocrine therapy and chemotherapy is not recommended. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong*)

Second-Line Therapy

- Sequential hormone therapy should be offered to patients with endocrine-responsive disease, except in the case of rapid progression with organ dysfunction; no specific order of agents is recommended.
- When fulvestrant is administered, it should be administered using the 500-mg dose and with a loading schedule (treatment start, day 15, day 28, then once per month).

Targeted Therapy

A nonsteroidal AI and palbociclib may be offered to postmenopausal women with treatment-naïve HR-positive MBC, because PFS but not OS was improved compared with

the nonsteroidal AI letrozole alone. Palbociclib may also be offered in combination with fulvestrant in patients exposed to prior hormone therapy and up to one line of chemotherapy, on the basis of data from the phase III PALOMA-3 trial. PFS was improved compared with fulvestrant alone; OS data are immature (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate*).
Postmenopausal women

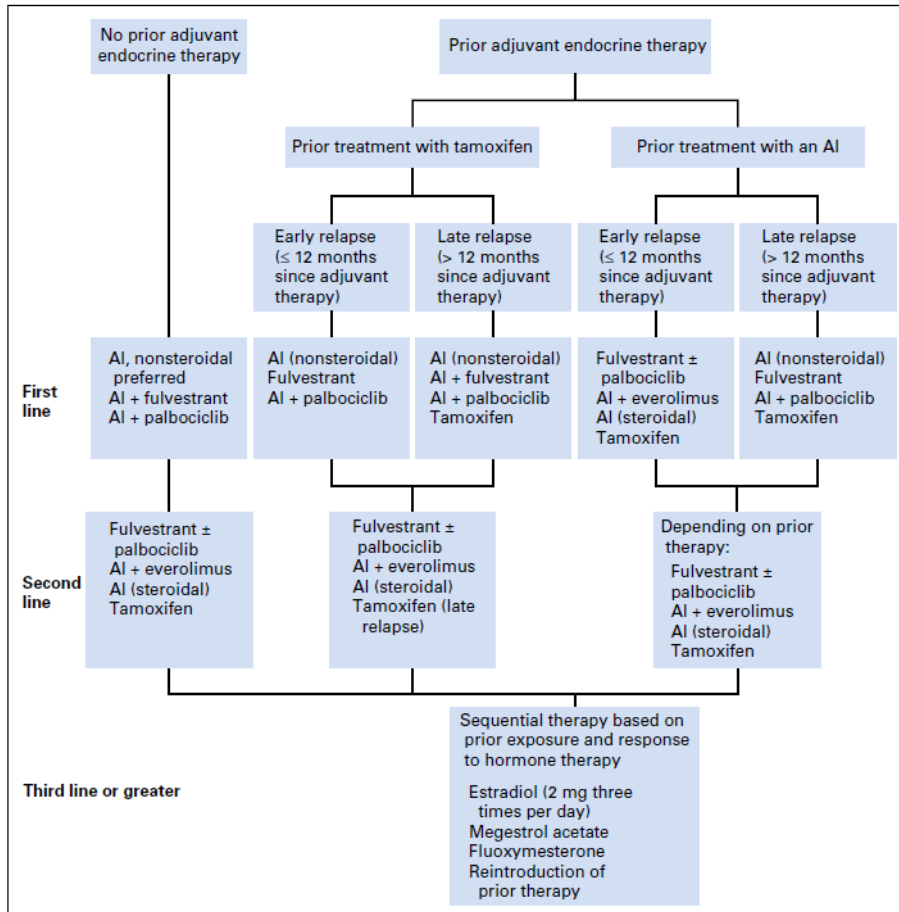


Fig 1. Hormone therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then once per month as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestins was reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole. AI, aromatase inhibitor

Premenopausal women

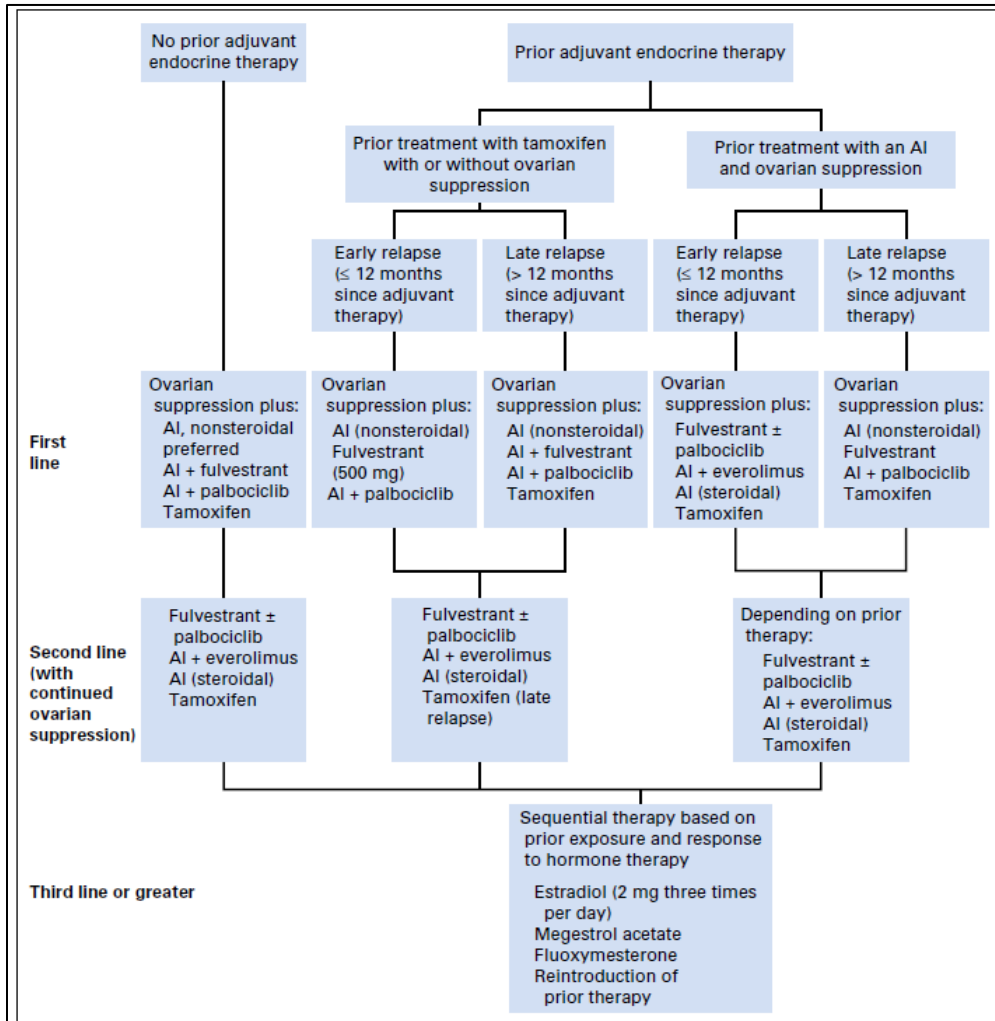


Fig 2. Hormone therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then monthly as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestins was reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole.

Hasset MJ et al., 2020 [11].

ASCO

Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To develop recommendations concerning the management of male

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: January 1, 1998 - September 20, 2019

LoE

Strength of Total Body of Evidence

Rating	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available.

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.
Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Empfehlungen

CLINICAL QUESTION 4

Which endocrine therapies should be offered to men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer?

Recommendation 4.1 Men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer should be offered endocrine therapy as first-line therapy except in cases of visceral crisis or rapidly progressive disease. Options include tamoxifen, an AI with a GnRH agent, and fulvestrant. CDK 4/6 inhibitors can be used in men as they are used in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 4.2 Men who develop recurrent metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer while receiving adjuvant endocrine therapy should be offered an alternative endocrine therapy except in cases of visceral crisis or rapidly progressive disease (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 4.3 Endocrine therapy for men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer may be sequenced as in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)

Literature review and analysis.

Metastatic breast cancer in men is treated with the same endocrine therapies used to treat metastatic breast cancer in women. Endocrine treatment options include tamoxifen, an AI with a GnRH agent, and fulvestrant. There is no evidence from clinical trials in men with advanced or metastatic breast cancer to inform clinical questions regarding the optimal sequencing of endocrine therapies. In general, the Expert Panel recommends using the therapies in the order listed above. The recommendations offered here reflect the best clinical opinion of the Expert Panel members based on their personal clinical experience managing male breast cancer, and based on extrapolation from studies of endocrine therapy conducted in women with advanced breast cancer.³⁵ As with women, men experiencing visceral crisis and/or rapidly progressive disease should consider chemotherapy as an initial treatment option. Available data from case reports and small case series do not support strong conclusions about the use of monotherapy versus combination endocrine therapy in men with metastatic breast cancer, but some studies^{7,8} have reported greater responses when an AI is combined with a GnRH analog. Based on this information, the Expert Panel suggests combining AIs with GnRH analogs but acknowledges that single-agent AIs may be reasonable for patients unlikely to tolerate combined therapy who have unmeasurable estrogen levels. A pooled analysis of case reports and case series conducted by Zagouri et al¹⁵ suggests a promising role for fulvestrant.

Among women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer, endocrine therapy is often combined with CDK inhibitor therapy, because multiple studies have demonstrated that this treatment increases the response rate and prolongs progression-free survival.^{36,37} Data regarding the benefits and adverse effects of CDK4/6 inhibitors in men with metastatic breast cancer are sparse, but selected trials of these targeted agents have included men and small case series have been reported. Consequently, the FDA granted approval for the use of one CDK4/6 inhibitor in men with metastatic hormone receptor–positive breast cancer (<https://www.ascopost.com/News/59909>). The Expert Panel suggests that it would be reasonable to use CDK4/6 inhibitors in men as they are used in women.

Referenzen:

7. Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, et al: Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 141:119-123, 2013
8. Doyen J, Italiano A, Largillier R, et al: Aromatase inhibition in male breast cancer patients: Biological and clinical implications. *Ann Oncol* 21:1243-1245, 2010
15. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al: Fulvestrant and male breast cancer: A pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 149:269-275, 2015
35. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al: Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol* 34:3069-3103, 2016
36. Turner NC, Ro J, Andr e F, et al: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 373:209-219, 2015

37. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:425-439, 2016 [Erratum: *Lancet Oncol* 17:429, 2016; *Lancet Oncol* 17:431, 434, 435, 2016]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)
am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	((breast[ti]) OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
5	(#4) AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND (((((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#3 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence

#	Suchfrage
	based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab] AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))

#	Suchfrage
7	(((#6) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Böttcher TM, Cold S, Jensen AB.** Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. *Acta Oncol* 2019;58(2):147-153.
2. **Brandão M, Maurer C, Ziegelmann PK, Pondé NF, Ferreira A, Martel S, et al.** Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis. *ESMO Open* 2020;5(4).
3. **Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q.** CDK4/6 inhibitors in combination with hormone therapy for HR(+)/HER2(-) advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e943-e953.
4. **Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C.** The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10746.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 03. September 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531.pdf
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 18. Februar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4706/2021-02-18_AM-RL-XII_Alpelisib_D-574.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) vom 20.08.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4423/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 20.08.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4428/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai

- 2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-410/2019-05-02_Geltende-Fassung_Abemaciclib_D-400.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Mai 2017, 20. September 2018, 22. März 2019 und 18. Juli 2019 - Palbociclib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-394/2019-07-18_Geltende-Fassung_Palbociclib_D-395.pdf.
 11. **Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al.** Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1849-1863.
 12. **Huang HW, Huang LS, Xu QN, Wang HB, Li XY, Lin JZ.** CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(1):e13909.
 13. **Lee CH, Kang YN, Ho CL, Lin C, Chen PH, Wu YY, et al.** Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(13):e19618.
 14. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
 15. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Leitlinienreport_4.2.pdf.
 16. **Li J, Fu F, Yu L, Huang M, Lin Y, Mei Q, et al.** Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180(1):21-32.
 17. **Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al.** CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):9-21.
 18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff:

14.05.2021]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.

19. **Patterson-Lomba O, Dalal AA, Ayyagari R, Liu O, Dervishi E, Platt E, et al.** Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer. *Breast J* 2019;25(5):880-888.
20. **Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, et al.** Progression-free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6400.
21. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069-3103.
22. **Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L, et al.** Overall survival of CDK4/6-inhibitor-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(11):1089-1097.
23. **Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH.** Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;183(2):479-487.
24. **Xu L, Yan N, Li Z, Luo L, Wu X, Liu Q, et al.** A comparison of fulvestrant plus a targeted agent with fulvestrant alone in hormone receptor-positive advanced breast cancer that progressed on prior endocrine therapy: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:8389-8398.
25. **Zhang T, Feng F, Zhao W, Yao Y, Tian J, Zhou C, et al.** Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:5869-5880.
26. **Zheng J, Wu J, Wang C, Zhuang S, Chen J, Ye F.** Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(6):e0233571.

Anhang

Messina C et al., 2018 [17].

Tabelle 1: Characteristics of RCTs included in the meta-analysis

Table 1 Main characteristics of the randomized studies included in the present meta-analysis

Trial	Design	Population characteristics	Setting	Primary endpoint	PFS	PFS bone+	PFS viscera+	ORR	Toxicity G3/G4 (≥ 2%)
Paloma 1 [7]	Open label, randomized, phase II, palbociclib+letrozole versus letrozole	HR+ HER2-, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.49 (95% CI 0.32-0.75)	HR 0.29 (95% CI 0.09-0.94)	HR 0.55 (95% CI 0.32-0.94)	43% (95% CI 32-54) in the palbociclib+letrozole arm vs 33% (95% CI 23-45) <i>P</i> =0.13 in the letrozole arm	54% neutropenia, 19% leukopenia, 6% anaemia, 5% fatigue, 4% diarrhoea, 2% nausea, 2% thrombocytopenia, 2% nausea, 2% dyspnoea, 2% back pain
Paloma 2 [8]	Double blind, randomized (2:1), phase III, palbociclib+letrozole versus placebo+letrozole	HR+ HER2-, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.58 (95% CI 0.46-0.72)	HR 0.36 (95% CI 0.22-0.59)	HR 0.63 (95% CI 0.47-0.85)	42.1% (95% CI 37.5-46.9) in the palbociclib+letrozole arm versus 34.7% (95% CI 28.4-41.3) in the placebo+letrozole arm	66% neutropenia, 25% leukopenia, 5% anaemia, 2% febrile neutropenia, 2% fatigue, 2% asthenia, 2% thrombocytopenia
Monaleesa 2 [9]	Double blind, randomized (1:1), phase III trial, ribociclib+letrozole vs placebo+letrozole	HR+ HER2-, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.56 (95% CI 0.43-0.72)	HR 0.69 (CI 95% 0.38-1.25)	NA	40.7% in the ribociclib+letrozole arm vs 27.5% in the placebo+letrozole arm	59% neutropenia, 21% leukopenia, 9% increased alanine aminotransferase (ALT), 6% increased aspartate aminotransferase (AST), 4% infections, 4% vomiting, 2% fatigue, 2% nausea
Monarch 3 [12]	Double blind, randomized (2:1), phase III, abemaciclib+AI (letrozole or anastrozole) versus abemaciclib+AI	HR+ HER2-, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.54 (95% CI 0.41-0.72)	HR 0.58 (CI 95% 0.27-1.25)	HR 0.61 (95% CI 0.42-0.87)	48.2% in the abemaciclib+AI arm vs 24.5% in the placebo+AI arm	20% neutropenia, 9.5% diarrhoea, 8% leukopenia, 6% anaemia, 6% increased ALT, 5% infections, 2% fatigue, 2% increased blood creatinine

Table 1 (continued)

Trial	Design	Population characteristics	Setting	Primary endpoint	PFS	PFS bone+	PFS viscera+	ORR	Toxicity G3/G4 (≥ 2%)
Paloma 3 [10]	Double blind, randomized (2:1), phase III, palbo+ful vs palbo+fulvestrant	HR+ HER2-, postmenopausal pts or pre-peri menopausal, pts progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	2° line	PFS	HR 0.42 (95% CI 0.32-0.56)	HR 0.36 (95% CI 0.22-0.60)	HR 0.45 (95% CI 0.32-0.63)	10.4% (95% CI 7.4-14.1) in the palbociclib+fulvestrant arm vs 6.3% (95% CI 3.2-11.0) in the placebo+fulvestrant arm (<i>P</i> =0.16)	62% neutropenia, 25% leukopenia, 3% anaemia, 2% fatigue, 2% thrombocytopenia
Monarch 2 [11]	Double blind, randomized (2:1), phase III, abemaciclib+fulvestrant versus placebo+fulvestrant	HR+ HER2-, postmenopausal pts or pre-peri menopausal, pts progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	2° line	PFS	HR 0.55 (95% CI 0.45-0.68)	HR 0.54 (95% CI 0.35-0.83)	HR 0.48 (95% CI 0.37-0.63)	35.2% (95% CI 30.8% - 39.6%) in the abemaciclib+fulvestrant arm vs 16.1% (95% CI 11.3% - 21.0%) in the placebo+fulvestrant arm (<i>P</i> =0.001)	26.5% neutropenia, 13% diarrhoea, 9% leukopenia, 7% anaemia, 4% increased ALT, 3% fatigue, 3% nausea, 3% thrombocytopenia, 3% dyspnoea, 2.5% abdominal pain, 2% increased AST
Monaleesa 3 [14]	Double blind, randomized (2:1), phase III, ribociclib+fulvestrant versus placebo+fulvestrant	HR+ HER2-, postmenopausal pts, newly diagnosed or relapse > 12 months from (neo)-adjuvant ET, or progressed after one line of ET	1° and 2° line	PFS	HR 0.59 (95% CI 0.48-0.73)	HR 0.37 (95% CI 0.23-0.61)	HR 0.64 (95% CI 0.48-0.86)	32.4% (95% CI 28.3-36.6%) in the ribociclib+fulvestrant versus 21.5% (95% CI 16.3-26.7%) in placebo+fulvestrant (<i>P</i> = < 0.001)	46.6% neutropenia, 13.5% leukopenia, 6.6% increased ALT, 45.3% nausea, 31.5% fatigue
Monaleesa 7 [13]	Double blind, randomized (1:1), phase III, ribociclib+tamoxifen or AI versus placebo+tamoxifen or AI	HR+ HER2-, premenopausal or perimenopausal pts, progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	1° line	PFS	HR 0.55 (95% CI 0.44-0.69)	HR 0.70 (95% CI 0.41-1.19)	HR 0.50 (95% CI 0.38-0.68)	35.1% (95% CI 30.1-40.6) in the ribociclib+tamoxifen or AI versus 24.6% (95% CI 20.2-29.6%)	61% neutropenia, 14% leukopenia, 5% increased ALT, 31% nausea, 22% fatigue

ET endocrine therapy, HR+ hormone receptor positive, ORR overall response rates, PFS progression-free survival, pts patients

Brandao M et al., 2020 [2].

Patientenmerkmale der eingeschlossenen Studien

Table 1 Characteristics of the randomised controlled trials included in the systematic review

Trial name/author	Phase	Meno-pausal status	Patients (N)	Comparisons	Median of ET (N)	Previous CT	ITT* PFS HR (95% CI)	ITT* OS HR (95% CI)	De novo* PFS HR (95% CI)	Recurrent* PFS HR (95% CI)	Visceral* PFS HR (95% CI)	Bone-only* PFS HR (95% CI)
Endocrine-sensitive patients only												
Enahim et al ¹⁷	I	Post-meno	110	AS1402+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	No	0.95 (0.50 to 1.81)	-	-	-	-	-
SWOG 50225 ¹⁸	II	Post-meno	536	Fulvestrant 250mg+AI (anastrozole) versus AI (anastrozole)	0	No	0.81 (0.67 to 0.96)	-	-	-	-	-
Paul et al ¹⁹	I	Post-meno	120	Multitargeted (dasatinib)+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	≤1 line	No HR	-	-	-	-	-
PALOMA-1 ¹⁴⁻¹⁶	I	Post-meno	105	CDK4/6 (palbociclib)+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	No	0.49 (0.32 to 0.75)	0.80 (0.62 to 1.29)	0.34 (0.19 to 0.65)	0.54 (0.30 to 0.96)	0.55 (0.32 to 0.94)	0.29 (0.09 to 0.95)
PALOMA-2 ¹⁷⁻²⁰	II	Post-meno	666	CDK4/6 (palbociclib)+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	No	0.58 (0.46 to 0.72)	-	0.61 (0.44 to 0.85)	0.58 (0.41 to 0.82)	0.62 (0.47 to 0.81)	0.41 (0.26 to 0.63)
MONALEESA-2 ²¹⁻²⁴	II	Post-meno	668	CDK4/6 (ribociclib)+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	No	0.56 (0.43 to 0.72)	0.75 (0.52 to 1.08)	0.45 (0.27 to 0.75)	0.60 (0.45 to 0.81)	0.54 (0.39 to 0.74)	0.69 (0.38 to 1.25)
FALCON ²⁵⁻²⁷	II	Post-meno	402	Fulvestrant 500mg versus AI (anastrozole)	0	Allowed	0.80 (0.64 to 0.999)	0.88 (0.63 to 1.22)	-	-	0.99 (0.74 to 1.33)	-
MRN1 ²⁸	I	Post-meno	359	Sapitinib 20mg+AI (anastrozole) versus AI (anastrozole)	0	≤1 line	1.37 (0.91 to 2.06)	-	-	-	-	-
				Sapitinib 40mg+AI (anastrozole) versus AI (anastrozole)			1.16 (0.77 to 1.75)	-	-	-	-	-
MONARCH 3 ²⁹⁻³²	II	Post-meno	493	CDK4/6 (abemaciclib)+AI (anastrozole or letrozole) versus AI (anastrozole or letrozole)	0	No	0.54 (0.41 to 0.72)	-	0.49 (0.31 to 0.76)	0.58 (0.42 to 0.81)	0.61 (0.42 to 0.87)	0.58 (0.27 to 1.25)
Endocrine-resistant patients only												
MONALEESA-7 ³³⁻³⁵	II	Pre-meno	672	CDK4/6 (ribociclib)+tamoxifen+goserelin [§] versus tamoxifen +goserelin [§]	0	≤1 line	0.59 (0.39 to 0.88)	0.79 (0.45 to 1.38)	-	-	-	-
				CDK4/6 (ribociclib)+AI (anastrozole or letrozole)+goserelin versus AI (anastrozole or letrozole)+goserelin			0.57 (0.44 to 0.74)	0.70 (0.50 to 0.98)	-	-	-	-
TAMPA3 ³⁶	I	Post-meno	111	Everolimus+tamoxifen versus tamoxifen	NR	≤1 line	0.54 (0.36 to 0.81)	0.45 (0.24 to 0.81)	-	-	-	-
BOLEO-2 ³⁷⁻³⁹	II	Post-meno	724	Everolimus+AI (exemestane) versus AI (exemestane)	NR	≤1 line	0.45 (0.38 to 0.54)	0.89 (0.73 to 1.10)	-	-	0.47 (0.37 to 0.60)	0.33 (0.21 to 0.53)
SuFEA ⁴⁰	II	Post-meno	405	Fulvestrant 250mg+AI (anastrozole) versus fulvestrant 250mg (exemestane)	1	≤1 line	0.95 (0.75 to 1.22)	0.85 (0.64 to 1.14)	-	-	-	-
CALGB 40302 ⁴¹	II	Post-meno	235	Lapatinib+fulvestrant 250mg versus fulvestrant 250mg	NR	≤1 line	1.00 (0.83 to 1.34)	-	-	-	-	-
SARAC21095 ⁴²	I	Post-meno	43	Selumetinib+fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	1	≤1 line	No HR	-	-	-	-	-
Addison et al ⁴³	I	Post-meno	116	Bortezomib+fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	1	≤1 line	0.73 (0.49 to 1.09)	-	-	-	-	-

Continued

Table 1 Continued

Trial name/author	Phase	Menopausal status	Patients (N)	Comparisons	Median of ET (NR)	Previous CT	ITT* PFS HR (95% CI)	ITT* OS HR (95% CI)	De novo* PFS HR (95% CI)	Recurrent* PFS HR (95% CI)	Visceral* PFS HR (95% CI)	Bone-only* PFS HR (95% CI)
PALOMA-3 ^{20, 21, 22}	III	Both	521	CDK4/6 (palbociclib)-fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	1	≤1 line	0.46 (0.36 to 0.59)	0.81 (0.64 to 1.03)	-	-	0.47 (0.34 to 0.63)	0.63 (0.38 to 1.08)
O'Shaughnessy et al ²³	I	Post-menop	297	Anti-androgen (abiraterone acetate) versus AI (exemestane)	1	≤1 line	1.1 (0.82 to 1.60)	-	-	-	0.51 (0.32 to 0.80)	2.09 (1.04 to 4.18)
FERG ²⁴	I	Post-menop	168	Pan-P3K (pincticlib)-fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	1	≤1 line	0.74 (0.52 to 1.06)	-	-	-	0.74 (0.46 to 1.18)	-
BELLE-2 ^{25, 26}	III	Post-menop	1147	Pan-P3K (buparlisib)-fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	1	≤1 line	0.78 (0.67 to 0.89)	0.87 (0.74 to 1.02)	-	-	0.76 (0.63 to 0.90)	0.66 (0.46 to 0.94)
MCKWARCH 2 ^{27, 28, 29}	III	Both	669	CDK4/6 (abemaciclib)-fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	0	No	0.55 (0.45 to 0.68)	0.76 (0.61 to 0.95)	-	-	0.48 (0.37 to 0.63)	0.54 (0.36 to 0.83)
Mucclino et al ³⁰	I	Post-menop	97	MultTKI (dorziclib)-fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	NR	No	0.69 (0.41 to 1.14)	0.81 (0.39 to 1.65)	-	-	-	-
Zhao et al ³¹	I	Post-menop	60	Mibomir-AI (jatrosole or exemestane) versus AI (jatrosole or exemestane)	1	Allowed	1.20 (0.7 to 2.1)	1.10 (0.50 to 2.40)	-	-	-	-
MANITA ³²	I	Post-menop	306	Vistusertib continuous+fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	1	≤1 line	0.88 (0.63 to 1.24)	-	-	-	-	-
				Vistusertib intermittent+fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg			0.79(0.55 to 1.12)					
				Everolimus+fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg			0.63 (0.42 to 0.92)					
				Everolimus+fulvestrant 500mg versus vistusertib continuous+fulvestrant 500mg			0.63 (0.45 to 0.90)					
				Vistusertib continuous+fulvestrant 500mg versus vistusertib intermittent+fulvestrant 500mg			1.11 (0.81 to 1.52)					
FRED102 ³³	I	Post-menop	130	Everolimus+fulvestrant 500mg versus fulvestrant 300mg	NR	≤1 line	0.51 (0.40 to 0.62)	1.31 (0.72 to 2.38)	-	-	-	-
BELLE-3 ³⁴	III	Post-menop	432	Pan-P3K (buparlisib)-fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	2	Allowed	0.67 (0.53 to 0.84)	-	-	-	0.56 (0.43 to 0.74)	-
KCSG BR10-04/FLAG ³⁵	I	Both	138	Fulvestrant 500mg+goserelin versus goserelin	0	Allowed	0.61 (0.37 to 0.99)	0.60 (0.28 to 1.32)	0.73 (0.26 to 2.01)	-	0.67 (0.34 to 1.34)	-
				AI (aromatociclib)+goserelin versus goserelin			0.98 (0.62 to 1.55)	0.52 (0.23 to 1.19)	0.69 (0.24 to 1.96)	-	1.04 (0.54 to 1.97)	-
ACE ³⁶	III	Post-menop	365	Tucdinstatib+AI (exemestane) versus AI (exemestane)	NR	≤1 line	0.75 (0.58 to 0.98)	-	-	-	0.69 (0.50 to 0.94)	-
FAKTION ^{37, 38}				Cachexia+fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg			0.58 (0.29 to 0.84)	0.59 (0.34 to 1.05)	-	-	-	-

Both endocrine-sensitive and endocrine-resistant patients

Continued

Table 1 Continued

Trial name/author	Phase	Meno-pausal status	Patients (N) ^a	Comparisons	Median of ET (95% CI)	Previous CT	ITT* PFS HR (95% CI)	ITT* OS HR (95% CI)	De novo ^b PFS HR (95% CI)	Recurrent ^c PFS HR (95% CI)	Visceral ^d PFS HR (95% CI)	Bone-only ^e PFS HR (95% CI)
EQP30008 ^f	II	Post-meno	732 ES 200 ER	Lapatinib+AI (penciclovir) versus AI (letrozole)	NR	No	ES: 0.94 (0.79 to 1.13) ER: 0.78 (0.57 to 1.07)	-	-	-	-	-
Kropf et al. ^g	II	Post-meno	127 ES 120 ER	Anti-androgen (enzalutamide)+AI (exemestane) versus AI (exemestane)	NR	≤1 line	ES: 0.82 (0.54 to 1.26) ER: 1.02 (0.66 to 1.59)	-	-	-	-	-
MORALEE3A-3 ^{h,i}	II	Post-meno	307 ES 345 ER	CDK4/6 (ribociclib)+fulvestrant 500mg versus fulvestrant 500mg	0	No	ES: 0.58 (0.42 to 0.80) ER: 0.57 (0.43 to 0.74)	ES: 0.70 (0.48 to 1.02) ER: 0.73 (0.53 to 1.00d)	-	-	-	-

^aOnly for hormone receptor positive/HER2-negative patients, without other molecular selection.

^bMedian number of ET lines for advanced breast cancer.

^cResult was not provided separately for hormone-receptor positive/HER2-negative patients, therefore it was not included in the analysis.

^dResult not included in the network meta-analysis.

^eResults published only in meeting abstracts (without a full publication) at the time of literature search.

AI, aromatase inhibitor; CDK, cyclin-dependent kinase; CDK4/6, CDK4/6 inhibitor; CT, chemotherapy; ER, endocrine-resistant; ES, endocrine-sensitive; ET, endocrine therapy; ITT, intention-to-treat population; multITH, multi-hormone kinase inhibitor; NR, not reported; OS, overall survival; pan-PI3K, pan-PI3K inhibitor; PFS, progression-free survival; post-meno, post-menopausal patients only; pre-meno, pre-menopausal patients only.

Lee CH et al., 2020 [13].

Merkmale der eingeschlossenen Studien / Patienten

Table S4. Basic Characteristics of Included Randomized Trials

Study/ Year	Study Design	Treatment Design	Median Age/PFS	Population Analysis	HR+ (%)/ menopausal	Visceral metastases(%)	Inclusion Criteria
Rose 2003	OP, RCT, phase 2	Letrozole 2.5mg	64/5.7m	713	52.1/100	52.1	progressed after anti- oestrogen therapy
		Anastrozole 1mg	63/5.7m				
Buzdar 1997	RCT, phase 2	Anastrozole 1 mg	NA/NA	258	NA/100	NA	Progressed after tamoxifen therapy.
		Anastrozole 10 mg	NA/NA				
		Megestrol acetate 160mg	NA/NA				
Buzdar 2001	DB, RCT phase 2	Letrozole 0.5mg	66.5/NA	602	NA/100	NA	previously treated with anti-estrogen therapy
		Letrozole 2.5mg	66.5/NA				
		Megestrol acetate 160mg	65.9/NA				
Dombernowsky 1998	DB, RCT phase 2	Letrozole 0.5mg	64.6/NA	362	NA/100	NA	previously treated with anti-estrogen therapy
		Letrozole 2.5mg	63.6/NA				
		Megestrol acetate 160mg	64/NA				
Gershanovich AR/BC3 1996	OP, RCT, phase 2	Letrozole 0.5mg	NA/NA	377	NA/100	NA	previously treated with anti-estrogen therapy
		Letrozole 2.5mg	NA/NA				
Kaufmann 2000	DB, RCT phase 2	aminoglutethimide 250 mg twice	NA/NA	769	NA/100	NA	progressed after tamoxifen therapy.
		Exemestane 25mg	65/NA				
		Megestrol acetate 160mg	65/NA				
Howell 2002	OP, RCT, phase 2	Fulvestrant 250 mg	67/5.5m	451	NA/100	NA	progressed after anti- oestrogen therapy
		Anastrozole 1mg	66/5.1m				
Osborne 2002	DB, PB, RCT phase 2	Fulvestrant 250 mg	63/5.4m	400	21.1/100	21.1	progressed after anti- oestrogen therapy
		Anastrozole 1mg	62/3.4m				
Xu (NCT00327769) 2010	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 250 mg	53/3.6m	234	NA/100	NA	progressed after anti- oestrogen therapy
		Anastrozole 1mg	54/5.3m				
Chia EFFECT 2008	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500/250 mg	63/3.7m	693	56.9/100	56.9	progressed after NSAI therapy
		Exemestane 25mg	63/3.7m				



Di Leo_a CONFIRM 2010	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500 mg	61/6.5m	736	63.9/100	63.9	progressed after anti- oestrogen therapy
		Fulvestrant 250 mg	61/5.5m				
Johnston SoFEA (NCT00253422) 2013	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 250mg + anastrozole 1mg	63/4.4m	723	58.9/100	58.9	progressed after NSAI therapy
		Fulvestrant 250mg + Placebo	63/4.8m				
		Exemestane 25mg	68/3.4m				
Dirix 2008	OP, RCT, phase 2	Exemestane 25mg + celecoxib 800mg	56/5.85m	111	76.5/NA	76.5	progressed after tamoxifen therapy.
		Exemestane 25mg	56/4.0m				
Yardley BOLERO-2 (NCT00863655) 2013	DB, PB, RCT phase 3	Exemestane 25mg + Everolimus 10mg	62/7.8m	724	16.1/100	16.1	progressed after NSAI therapy
		Exemestane 25mg + Placebo	61/3.2m				
Yardley_b E2112 (NCT02115282) 2013	DB, PB, RCT phase 2	Exemestane 25mg + Entinostat 5mg	63/4.3m	130	60.1/100	60.1	progressed after NSAI therapy
		Exemestane 25mg + Placebo	62/2.3m				
Cristofanilli PALOMA-3 (NCT01942135) 2016	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500mg + Palbociclib 125mg	57/9.5m	521	59.7/79.3	59.7	progressed after anti- oestrogen therapy
		Fulvestrant 500mg + Placebo	56/4.6m				
Zhang (NCT01300351) 2016	DB, RCT phase 2	Fulvestrant 250 mg	55/8.0m	221	NA/100	NA	progressed after anti- oestrogen therapy
		Fulvestrant 500 mg	55/4.0m				
Pritchard FINDER2 (NCT00313170) 2010	DB, RCT phase 2	Fulvestrant 250 mg	63/3.1m	144	77.7/100	77.7	progressed after anti- oestrogen therapy
		Fulvestrant 500 mg -> Fulvestrant 250 mg	69/6.1m				
		Fulvestrant 500 mg	67/6.0m				
Ohno FINDER1	DB, RCT phase 2	Fulvestrant 250 mg	61/6.0m	143	56.6/100	56.6	progressed after anti- oestrogen therapy



(NCT00305448) 2010		Fulvestrant 500 mg -> Fulvestrant 250 mg	62/7.5m				
		Fulvestrant 500 mg	61/6.0m				
Jonat 1996	OP, RCT, phase 3	Anastrozole 1mg Anastrozole 10mg	65/4.7m 66/5.6m	378	NA/100	NA	progressed after tamoxifen therapy.
		Megestrol acetate 160mg	64/4.3m				
Campos 2009	OP, RCT, phase 2	Anastrozole 1mg Exemestane 25mg	61/4.2m 64/3.7m	128	NA/100	NA	progressed after anti- oestrogen therapy
Di Leo_b BELLE-3 (NCT01633060) 2018	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500 mg + Buparlisib 100mg Fulvestrant 500 mg + Placebo	60/3.9m 62/1.8m	432	72.9/100	72.9	progressed after aromatase inhibitors and mTOR inhibitor combination therapy
Baselga_b BELLE-2 (NCT01610284) 2017	DB, PB, RCT, phase 3	Fulvestrant 500 mg + Buparlisib 100mg Fulvestrant 500 mg + Placebo	62/6.9m 61/5.0m	1147	59.1/100	59.1	progressed after AI therapy
Musolino (NCT01528345) 2017	DB, PB, RCT, phase 2	Fulvestrant 500 mg + Dovitinib 500mg Fulvestrant 500 mg + Placebo	63/5.5m 63/5.5m	97	67.1/100	67.1	progressed after anti- oestrogen therapy
Krop FERGI (NCT01437566) 2016	DB, PB, RCT phase 2	Fulvestrant 500 mg + Pictilisib 340mg Fulvestrant 500 mg + Placebo	60/6.6m 63/5.1m	168	55.3/100	55.3	progressed after AI therapy
Slamon MONALEESA- 3 (NCT02246621) 2018	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500 mg + Ribociclib 600mg Fulvestrant 500 mg + Placebo	63/14.6m 63/9.1m	345	60.5/100	60.5	progressed after anti- oestrogen therapy
Sledge MONARCH-2 (NCT02107703) 2017	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500 mg + Abemaciclib 300mg Fulvestrant 500 mg + Placebo	59/16.4m 62/9.3m	669	55.8/82.3	55.8	progressed after anti- oestrogen therapy
O'Shaughnessy (NCT01381874) 2015	OP, RCT, phase 2	Exemestane 25mg abiraterone acetate plus prednisone	63/3.7m 62/3.7m	297	46.1/100	46.1	progressed after NSAI therapy

		abiraterone acetate plus prednisone plus exemestane	64/4.5m				
Zaman (NCT01160718) 2015	DB, PB, RCT phase 2	Fulvestrant 500 mg + Selumetinib 75mg	66/5.6m	46	57.1/100	57.1	progressed after AI therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	69/3.7m				
Krop [§] (NCT02007512) 2017	DB, PB, RCT	Exemestane 25mg + Placebo	NA/3.9m	120	NA/NA	NA	progressed after anti-estrogen therapy
		Exemestane 50mg + Enzalutamide 160mg	NA/3.6m				
Baselga [§] SANDPIPER (NCT02340221) 2017	DB, PB, RCT, 2ce, C2 previous)	Fulvestrant 500 mg + Taselisib 4mg	NA/7.4m	516	NA/100	NA	progressed after AI therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	NA/5.4m				
Tryfonidis (NCT00066378) 2015	DB, PB, RCT phase 2	Anastrozole 1mg + Gefitinib 500mg	64/NA	71	NA/100	NA	previously treated with anti-estrogen therapy
		Anastrozole 1mg	63/NA				

HR: hormone receptor; OP: Open label DB: double blind, MC: Multiple center, RCT: randomized controlled trial, NA: not available, AI : aromatase inhibitor

[§]: data from conference abstract

Rugo HS et al., 2016 [21].

ASCO-Guidelines: Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence

Guide for Rating of Potential for Bias		Definitions for Types of recommendations	
Rating of Potential for Bias	Definitions for Rating Potential for Risk of Bias in Randomized Controlled Trials	Type of Recommendation	Definition
Low risk	No major features in the study that risk biased results and none of the limitations are thought to decrease the validity of the conclusions. The study avoids problems such as failure to apply true randomization, selection of a population unrepresentative of the target patients, high dropout rates, and no intention-to-treat analysis; and key study features are described clearly (including the population, setting, interventions, comparison groups, measurement of outcomes, and reasons for dropouts).	Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Intermediate	The study is susceptible to some bias, but flaws are not sufficient to invalidate the results. Enough of the items introduce some uncertainty about the validity of the conclusions. The study does not meet all the criteria required for a rating of good quality, but no flaw is likely to cause major bias. The study may be missing information, making it difficult to assess limitations and potential problems.	Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
High risk	There are significant flaws that imply biases of various types that may invalidate the results. Several of the items introduce serious uncertainty about the validity of the conclusions. The study has serious errors in design, analysis, or reporting; large amounts of missing information; or discrepancies in reporting.	Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
		No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.
Definitions for Strengths of evidence		Definitions for Strengths of recommendation	
Rating for Strength of Evidence	Definition	Rating for Strength of Recommendation	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.	Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.	Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction of this net effect.	Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.		

ASCO-Guidelines: Endocrine therapy for women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer.

Ergebnisse der syst. Literaturlauswertung: Systematic reviews:

Table 1. Main Findings From Systematic Review (all included meta-analyses)		
Study	Evidence Base	Main Findings
Endocrine v chemotherapy Wilcken ⁸	Six trials including 692 patients with MBC (for OS comparison) Compared single-agent endocrine treatment with single-agent chemotherapy	No significant difference in OS was detected (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.79 to 1.12; $P = .5$), with nonsignificant heterogeneity detected Significant benefit in response rates (eight trials involving 817 women) for chemotherapy over endocrine therapy was detected (RR, 1.25; 95% CI, 1.01 to 1.54; $P = .04$) Authors conclude that standard first-line treatment for patients with MBC should be endocrine therapy rather than chemotherapy, except in presence of rapidly progressing disease
Single-agent v single-agent hormone therapies Chi ³⁰	23 trials including 7,242 patients (patients with advanced breast cancer were subset of total population) Compared toremifene and tamoxifen	Toremifene was associated with more vaginal bleeding (OR, 0.45; 95% CI, 0.26 to 0.80; $P < .05$) and greater decrease in serum triglyceride levels (SMD, -1.15 ; 95% CI, -1.90 to -0.39 ; $P < .05$) than tamoxifen Evidence suggests toremifene could be an alternative to tamoxifen for patients with advanced breast cancer
Cope ³¹	11 RCTs including 5,808 postmenopausal women with advanced breast cancer after endocrine therapy failure Compared fulvestrant 500 mg, fulvestrant 250 mg, fulvestrant 250 mg loading dose, anastrozole 1 mg, megestrol acetate, letrozole 2.5 mg, letrozole 0.5 mg, and exemestane	Fulvestrant 500 mg was superior to fulvestrant 250 mg, megestrolacetate, and anastrozole for PFS ($P < .05$)
Xu ³²	Six RCTs including 2,560 postmenopausal patients with HR-positive advanced breast cancer Compared AIs v tamoxifen	AIs were superior to tamoxifen alone for response (ORR; OR, 1.56; 95% CI, 1.17 to 2.07; $P < .05$) and CBR (OR, 1.70; 95% CI, 1.24 to 2.33; $P < .05$)
Single-agent v combination endocrine therapies Tan ³³	Two RCTs including patients with HR-positive advanced breast cancer (total patients, NR) Compared fulvestrant + AI v AI alone (both studied anastrozole in combination with fulvestrant)	None of the comparisons for PFS, OS, or response showed statistically significant difference
Valachis ³⁴	Four RCTs including 2,125 patients with HR-positive advanced breast cancer Compared fulvestrant + AIs v tamoxifen	No difference detected between fulvestrant + AIs and tamoxifen for OS, TTP, CBR, or ORR Hormonal agents other than fulvestrant were associated with great likelihood of joint disorders ($P < .05$)
Endocrine therapy ± mTOR inhibitors Bachelot ³⁵	Six RCTs (total patients, NR) All patients had HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer Included studies identified by systematic literature review (sources: Cochrane Library, National Horizon Scanning Centre, and NICE Web sites) Comparisons were: everolimus + exemestane or everolimus + tamoxifen v fulvestrant	Everolimus + exemestane was superior to fulvestrant 250 mg and fulvestrant 500 mg for PFS and TTP (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.38 to 0.58; $P < .05$ and hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.45 to 0.77; $P < .05$, respectively) Analysis suggests that everolimus + exemestane is superior to fulvestrant 250 mg and 500 mg for PFS and TTP in patients with HR-positive, HER2-negative breast cancer with disease progression after endocrine therapy; however, there are no RCTs currently available providing direct comparison

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CBR, clinical benefit rate; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; mTOR, mammalian target of rapamycin; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomized controlled trial; RR, response rate; TTP, time to progression.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-324**

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 16.11.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei

„der Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie“?

Endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK -4/6-Inhibitor.

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die endokrine Therapie ist abhängig von der evtl. erfolgten endokrinen Vortherapie – dem Abstand zu einer evtl. Vortherapie, dem Menopausenstatus, der Begleiterkrankungen. Wichtig ist die Begrifflichkeit der primären resp. der sekundären Resistenz.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von

„Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie“ **die regelhaft berücksichtigt werden?**

Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ob und welche endokrine Vortherapie erfolgt ist und ob sie bereits beendet ist (und wenn beendet wie lange bereits beendet).

- Wenn unter einer Therapie mit einem Aromatasehemmer eine Metastasierung auftritt, wird ein Wechsel auf eine Therapie mit Fulvestrant (mit CDK 4/6) durchgeführt.
- Wenn die Metastasierung unter Tamoxifen aufgetreten ist, wird die weitere Therapie mit einem Aromatasehemmer als Kombinationspartner gewählt.
- Ist die Aromatase-therapie bereits seit zwei Jahren beendet, so wird erneut mit einem Aromatasehemmer therapiert.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

Zu den CDK-4/6-Inhibitoren sind die Paloma-Studien bez. Palbociclib, die Monaleesa-Studien zu Ribociclib und die Monarch-Studien zum Abemaciclib heranzuziehen (hier sind jeweils unterschiedliche Studien zu den unterschiedlichen hormonellen Therapien gelaufen).

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.11.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulationen zu untersuchen:

- postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben
- postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

In der aktuellen Zulassungssituation ergibt sich für eine Untergruppe dieser Patienten (Patientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation) die Behandlungsoption mit einem PARPp-Inhibitor. Ein Vergleich der Wirksamkeit von einem PARP-Inhibitor vs. CDK 4/6 plus endokrin in dieser besonderen Gruppe liegt bisher nicht vor. In der Behandlungsrealität wird aktuell eher erst mit CDK 4/6 behandelt und dann (bei Progress) mit einem PARP-Inhibitor.

Literatur (1-13)

1. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al.: Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 1926-1936.
2. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P et al.: MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 2017; 35: 2875-2884.
3. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P et al.: The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy- MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019.
4. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al.: Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018; 36: 2465-2472.
5. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 2019; 30: 558-566.
6. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017; 377: 523-533.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.11.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

7. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753-763.
8. Johnston S, Martin M, Di Leo A et al.: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5: 5.
9. Im SA, Lu YS, Bardia A et al.: Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307-316.
10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541-1547.
11. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638-3646.
12. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-1936.
13. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS et al.: MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5218-5224.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-324**

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei

“der Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie“

Zusammenfassung

Behandlungsstandard ist die endokrin-basierte Therapie, d. h. die Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Welche endokrine Therapie eingesetzt wird, hängt vor allem von der Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Situation ab und vom Eintritt des Rezidivs ab. Tritt ein Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie oder unter einer adjuvanten endokrinen Therapie, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb von 12 Monaten nach abgeschlossener adjuvanter endokriner Therapie auf, spricht man von primärer bzw. sekundärer endokriner Resistenz.

Derzeit existiert kein prädiktiver Faktor, mit dem sich eine Subgruppe definieren ließe, die nicht oder besonders von der Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor profitiert. Auch existieren bisher keine direkt vergleichenden Daten zur Überlegenheit eines spezifischen CDK4/6-Inhibitors in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit.

Eine Chemotherapie sollte nur bei drohendem Organversagen und Notwendigkeit einer schnellen Remission eingesetzt werden.

Ein weiterer prädiktiver Faktor ist der BRCA-Mutationsstatus.

Zusammenfassung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema (Verfahren 2020-B-214 vom 25. August 2020) nicht geändert.

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Stand des Wissens

Das Hormonrezeptor-(HR)-positive, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinoms ist eine nicht heilbare Erkrankung. Dennoch konnte in den letzten Jahren insbesondere durch den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren die Prognose, d.h. die mittlere Überlebenszeit, bei gleichzeitig möglichst lang andauerndem Erhalt einer hohen Lebensqualität verbessert werden [1-13]. Verlängerung des Überlebens und Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität (z.B. durch Reduktion von Symptomen) sind zugleich die beiden wichtigsten Therapieziele in dieser inkurablen Behandlungssituation [14, 15]. Hieraus ergibt sich auch, dass Therapien mit spürbaren Nebenwirkungen nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Nebenwirkungen, die durch die Patientin nicht wahrgenommen werden (z.B. Laborveränderungen) spielen, sofern die oben genannten Therapieziele erreicht werden, eine untergeordnete Rolle. Entsprechend sollte eine Chemotherapie solange wie möglich vermieden werden.

Postmenopausale Patientinnen

Postmenopausale Patientinnen bilden die größte Gruppe. Die endokrin-basierte Therapie stellt die erste Therapieoption dar [14-17]. Hierfür kommen folgende Substanzkombinationen in Frage:

- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + nicht-steroidaler Aromataseinhibitor
- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + Fulvestrant
- Aromataseinhibitor Monotherapie
- Fulvestrant Monotherapie
- Tamoxifen Monotherapie

Aus oben genannten Gründen sollte nach Möglichkeit ein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt werden, wobei keinerlei Evidenz für die Überlegenheit eines der drei CDK4/6-Inhibitoren existiert. Die Wahl des endokrinen Partners orientiert sich an Vortherapien und Komorbiditäten [14, 15].

Prämenopausale Patientinnen

Prämenopausale Patientinnen stellen aufgrund des jungen Alters eine besondere Herausforderung dar. Prämenopausale Patientinnen werden unter GnRH-Analoga-Therapie oder nach Ovariectomie analog zu postmenopausalen Patientinnen behandelt; auch hier ist der Einsatz des CDK4/6-Inhibitors Therapie der Wahl [14, 15, 18]. Tamoxifen kann zudem ohne den gleichzeitigen Einsatz eines GnRH-Analogons eingesetzt werden, wobei der Kombination mit GnRH der Vorzug zu geben ist.

Dementsprechend ist der Therapiestandard bei prämenopausalen Frauen:

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + nicht-steroidaler Aromataseinhibitor + GnRH-Analogon
- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + Fulvestrant + GnRH-Analogon
- Tamoxifen + GnRH-Analogon
- Aromataseinhibitor + GnRH-Analogon (bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen)

BRCA1/2 mutiertes Mammakarzinom

Eine weitere Therapie-Optionen für post- und prämenopausale Patientinnen sowie Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist bei Vorliegen einer pathogenen Keimbahnmutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 der Einsatz von PARP-Inhibitoren als Monotherapie (Olaparib oder Talazoparib), sofern in der (neo)adjuvanten Therapiesituation bereits eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Chemotherapie erfolgt ist oder deren Einsatz nicht möglich ist [19, 20].

Chemotherapie (Zytostatika)

Eine Chemotherapie sollte nur eingesetzt werden, wenn bei drohendem Organausfall eine schnelle Remission vonnöten ist; hierbei wird aufgrund des günstigeren therapeutischen Index einer Monochemotherapie der Vorzug gegeben [14-17]. Die Wahl der Behandlung orientiert sich an Vortherapie, Alter und Komorbiditäten [14, 15].

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Versorgungspraxis entspricht den Leitlinien. Die CDK4/6 Inhibitoren haben sich in der Versorgung schnell durchgesetzt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von

„Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie“

Kontaktdaten Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Indikation gemäß Beratungsantrag Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.
die regelhaft berücksichtigt werden? Ja, siehe obige Ausführungen Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulationen zu untersuchen: <ul style="list-style-type: none">• postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben• postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie? Nein <u>Referenzen</u> <ol style="list-style-type: none">1. Finn, RS, Martin, M, Rugo, HS, Jones, S, Im, SA, Gelmon, K, Harbeck, N, Lipatov, ON, Walshe, JM, Moulder, S, Gauthier, E, Lu, DR, Randolph, S, Dieras, V and Slamon, DJ, <i>Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer</i>. N Engl J Med, 2016. 375(20): p. 1925-1936.2. Hortobagyi, GN, Stemmer, SM, Burris, HA, Yap, YS, Sonke, GS, Paluch-Shimon, S, Campone, M, Blackwell, KL, Andre, F, Winer, EP, Janni, W, Verma, S, Conte, P, Arteaga, CL, Cameron, DA, Petrakova, K, Hart, LL, Villanueva, C, Chan, A, Jakobsen, E, Nusch, A, Burdaeva, O, Grischke, EM, Alba, E, Wist, E, Marschner, N, Favret, AM, Yardley, D, Bachelot, T, Tseng, LM, Blau, S, Xuan, F, Souami, F, Miller, M, Germa, C, Hirawat, S and O'Shaughnessy, J, <i>Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer</i>. N Engl J Med, 2016. 375(18): p. 1738-1748.3. Turner, NC, Ro, J, Andre, F, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Huang Bartlett, C, Zhang, K, Giorgetti, C, Randolph, S, Koehler, M, Cristofanilli, M and Group, PS, <i>Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer</i>. N Engl J Med, 2015. 373(3): p. 209-19.4. Goetz, MP, Toi, M, Campone, M, Sohn, J, Paluch-Shimon, S, Huober, J, Park, IH, Tredan, O, Chen, SC, Manso, L, Freedman, OC, Garnica Jaliffe, G, Forrester, T, Frenzel, M, Barriga, S, Smith, IC,

Kontakt Daten
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.
Bourayou, N and Di Leo, A, <i>MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer</i> . J Clin Oncol, 2017. 35 (32): p. 3638-3646.
5. Sledge, GW, Jr., Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, Burdaeva, O, Okera, M, Masuda, N, Kaufman, PA, Koh, H, Grischke, EM, Frenzel, M, Lin, Y, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Llombart-Cussac, A, <i>MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy</i> . J Clin Oncol, 2017. 35 (25): p. 2875-2884.
6. Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Fasching, PA, De Laurentiis, M, Im, SA, Petrakova, K, Bianchi, GV, Esteva, FJ, Martin, M, Nusch, A, Sonke, GS, De la Cruz-Merino, L, Beck, JT, Pivot, X, Vidam, G, Wang, Y, Rodriguez Lorenc, K, Miller, M, Taran, T and Jerusalem, G, <i>Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3</i> . J Clin Oncol, 2018. 36 (24): p. 2465-2472.
7. Tripathy, D, Im, SA, Colleoni, M, Franke, F, Bardia, A, Harbeck, N, Hurvitz, SA, Chow, L, Sohn, J, Lee, KS, Campos-Gomez, S, Villanueva Vazquez, R, Jung, KH, Babu, KG, Wheatley-Price, P, De Laurentiis, M, Im, YH, Kuemmel, S, El-Saghir, N, Liu, MC, Carlson, G, Hughes, G, Diaz-Padilla, I, Germa, C, Hirawat, S and Lu, YS, <i>Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial</i> . Lancet Oncol, 2018. 19 (7): p. 904-915.
8. Im, SA, Lu, YS, Bardia, A, Harbeck, N, Colleoni, M, Franke, F, Chow, L, Sohn, J, Lee, KS, Campos-Gomez, S, Villanueva-Vazquez, R, Jung, KH, Chakravarty, A, Hughes, G, Gounaris, I, Rodriguez-Lorenc, K, Taran, T, Hurvitz, S and Tripathy, D, <i>Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer</i> . N Engl J Med, 2019. 381 (4): p. 307-316.
9. Turner, NC, Slamon, DJ, Ro, J, Bondarenko, I, Im, SA, Masuda, N, Colleoni, M, DeMichele, A, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Andre, F, Puyana Theall, K, Huang, X, Giorgetti, C, Huang Bartlett, C and Cristofanilli, M, <i>Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer</i> . N Engl J Med, 2018. 379 (20): p. 1926-1936.
10. Sledge, GW, Jr., Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, Burdaeva, O, Okera, M, Masuda, N, Kaufman, PA, Koh, H, Grischke, EM, Conte, P, Lu, Y, Barriga, S, Hurt, K, Frenzel, M, Johnston, S and Llombart-Cussac, A, <i>The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy- MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial</i> . JAMA Oncol, 2019.
11. Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Fasching, PA, De Laurentiis, M, Im, SA, Petrakova, K, Bianchi, GV, Esteva, FJ, Martin, M, Nusch, A, Sonke, GS, De la Cruz-Merino, L, Beck, JT, Pivot, X, Sondhi, M,

Kontakt Daten
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.
<p>Wang, Y, Chakravarty, A, Rodriguez-Lorenc, K, Taran, T and Jerusalem, G, <i>Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer</i>. N Engl J Med, 2020. 382(6): p. 514-524.</p> <p>12. Fasching, PA, Esteva, FJ, Pivot, X, Nusch, A, Beck, JT, Chan, A, Gunatilaka, AP, Wang, Y, Lanoue, B, Chandiwana, D and Neven, P, <i>Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3</i>. ESMO Jahrestagung, 2018.</p> <p>13. Harbeck, N, Vázquez, RV, Franke, F, Babu, G, Wheatley-Price, P, Im, Y-H, Altundag, K, Lanoue, B, Alam, J, Chandiwana, D and Colleoni, M, <i>Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes</i>. ESMO Jahrestagung, 2018.</p> <p>14. <i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer</i>. 2020.</p> <p>15. Schechter, AL, Stern, DF, Vaidyanathan, L, Decker, SJ, Drebin, JA, Greene, MI and Weinberg, RA, <i>The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen</i>. Nature, 1984. 312(5994): p. 513-6.</p> <p>16. Rugo, HS, Rumble, RB, Macrae, E, Barton, DL, Connolly, HK, Dickler, MN, Fallowfield, L, Fowble, B, Ingle, JN, Jahanzeb, M, Johnston, SR, Korde, LA, Khatcheressian, JL, Mehta, RS, Muss, HB and Burstein, HJ, <i>Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline</i>. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.</p> <p>17. Thill, M, Jackisch, C, Janni, W, Muller, V, Albert, US, Bauerfeind, I, Blohmer, J, Budach, W, Dall, P, Diel, I, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Hanf, V, Harbeck, N, Huober, J, Kolberg-Liedtke, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Luftner, D, Lux, MP, Maass, N, Mobus, V, Muller-Schimpfle, M, Mundhenke, C, Nitz, U, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Wenz, F, Witzel, I, Wockel, A and Ditsch, N, <i>AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019</i>. Breast Care (Basel), 2019. 14(4): p. 247-255.</p> <p>18. Taylor, CW, Green, S, Dalton, WS, Martino, S, Rector, D, Ingle, JN, Robert, NJ, Budd, GT, Paradelo, JC, Natale, RB, Bearden, JD, Mailliard, JA and Osborne, CK, <i>Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study</i>. J Clin Oncol, 1998. 16(3): p. 994-9.</p> <p>19. Robson, M, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, Delaloge, S, Li, W, Tung, N, Armstrong, A, Wu, W, Goessl, C, Runswick, S and Conte, P, <i>Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation</i>. N Engl J Med, 2017. 377(6): p. 523-533.</p>

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

20. Litton, JK, Rugo, HS, Ettl, J, Hurvitz, SA, Goncalves, A, Lee, KH, Fehrenbacher, L, Yerushalmi, R, Mina, LA, Martin, M, Roche, H, Im, YH, Quek, RGW, Markova, D, Tudor, IC, Hannah, AL, Eiermann, W and Blum, JL, *Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation*. N Engl J Med, 2018. **379**(8): p. 753-763.
21. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, *4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger*. Ann Oncol, 2018. **29**(8): p. 1634-1657.

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow, Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Sarah Brucker und Prof. Dr. Andreas Hartkopf (Universitätsklinikum Tübingen, Translationale & Systemische Gynäkoonkologie, Department für Frauengesundheit, Tübingen), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Marcus Schmidt (Johannes Gutenberg-Universität, Abteilung für Konservative und Molekulare Gynäkologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Mainz), Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (Universitätsklinikum Heidelberg, Gynäkologische Onkologie, NCT, Heidelberg), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Prof. Dr. med. Achim Wöckel (Universitätsklinikum Würzburg, Frauenklinik, Würzburg) erarbeitet.

Kontakt Daten Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Indikation gemäß Beratungsantrag Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.