



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Abemaciclib

Vom 3. September 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	33
4. Verfahrensablauf	34
5. Beschluss	36
6. Anhang.....	59
6.1 Veröffentlichung im Bundeanzeiger	59
B. Bewertungsverfahren	75
1. Bewertungsgrundlagen.....	75
2. Bewertungsentscheidung	75
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
2.2 Nutzenbewertung	75
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	75
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
2.2.4 Therapiekosten.....	75
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	76
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	77
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	82
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	83
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	83
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	85
5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	85

5.2	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	124
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie	129
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	144
5.5	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	156
5.6	Stellungnahme des vfa	161
5.7	Stellungnahme der DGHO.....	173
5.8	Stellungnahme der DGGG.....	198
5.9	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	239
D.	Anlagen	246
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	246
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	270

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 (Verzenio®) erstmalig am 18. September 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. Mai 2019 wurde für die Patientenpopulationen a1) postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, b1) postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie und b2) prä- und perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie eine Befristung bis zum 31. Dezember 2020 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 5. Dezember 2019 durch eine Befristung bis zum 15. März 2020 verkürzt.

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 Verzenio® 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 16. März 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2020 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 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 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 (Verzenio) 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 (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

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.

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

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

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

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Abemaciclib Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Palbociclib, Ribociclib, Tamoxifen und Toremifen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2/neu-positive Mammakarzinome.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich die operative Resektion und / oder Strahlentherapie in Betracht. Im Rahmen einer endokrinen Therapie kommt eine 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. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

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

Ribociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer):
Beschluss vom 20. August 2020

Ribociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 20. August 2020

Ribociclib (Kombination mit Fulvestrant, Kombination mit einem Aromatasehemmer):
Beschluss vom 4. Juli 2019

Abemaciclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019

Abemaciclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019

Palbociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 22. März 2019

Palbociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer und Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Mai 2017

Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015

- 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.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen (Teilpopulation a1) Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane Reviews² und der darin umfassten Studie FIRST³ wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar.

² Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3; 1: CD011093.

³ Elles MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

Fulvestrant ist in dieser Behandlungssituation für postmenopausale Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie.

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung (Teilpopulation b1) 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.

Für die Teilpopulation prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ergibt sich eine begrenzte Anzahl zugelassener Therapieoptionen. Hier kommen gemäß Zulassung Tamoxifen, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, sowie, in Verbindung mit einer induzierten Postmenopause, die Aromatasehemmer Exemestan und Letrozol in Frage. Weiterhin sind die GnRH-Analoga Leuprorelin und Goserelin zugelassen, die jedoch hauptsächlich als Add-on-Therapie zur Ovarialsuppression eingesetzt werden. Tamoxifen wird jedoch in dieser Situation überwiegend bereits als initiale Therapie eingesetzt worden sein. Als Alternative kommt ein Aromatasehemmer unter Beachtung der Zulassung in Betracht. Die vorliegende Evidenz für die relevanten Gestagene wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.

Nach den Leitlinien wird nach initialer endokriner Therapie eine weitere endokrine Therapie einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

Die endokrine Therapie sollte nach Maßgabe des Arztes in der jeweiligen Behandlungssituation erfolgen. Dabei sind Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen.

Für den CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 18. Mai 2017 wurde befristet. Für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant konnte mit Beschluss vom 22. März 2019 abschließend kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei prä-/perimenopausalen Frauen (a2) und nach vorangegangener endokriner Therapie bei sowohl postmenopausalen Frauen (b1) als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen (b2) konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen wurde in der Neubewertung nach Fristablauf ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. August 2020).

Für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie und nach vorangegangener endokriner Therapie jeweils bei bei prä-/perimenopausalen Frauen konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wurde in der Neubewertung nach Fristablauf mit Beschluss vom 20. August 2020 für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie (a1) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie (b1) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer konnte durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 2. Mai 2019 wurde bis 31.12.2022 befristet.

Basierend auf diesen bislang durchgeführten Nutzenbewertungen kommen die CDK 4/6-Inhibitoren Palbociclib und Abemaciclib in den jeweiligen Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Dies trifft ebenfalls zu für den CDK 4/6-Inhibitor Ribociclib in den jeweiligen Kombinationen bei prä-/perimenopausalen Frauen. Hinsichtlich der Ergebnisse aus dem erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib in den jeweiligen Kombinationen bei postmenopausalen Frauen (Beschlüsse vom 20. August 2020) wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird für alle Teilpopulationen davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei prä- und perimenopausalen Patientinnen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analogen vorliegt.

Unterteilung nach Menopausenstatus (prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen):

Die Unterteilung nach Menopausenstatus ergibt sich aus den folgenden Gründen: zum einen unterscheiden sich prämenopausale Patientinnen physiologisch von postmenopausalen Patientinnen, zum anderen liegt hiermit ein bedeutender pathophysiologischer Unterschied hinsichtlich der hier vorliegenden Hormon-abhängigen Tumorbiologie vor.

Bezüglich der ausführlichen Argumentation wird auf das zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen.

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 Placebo in Kombination mit Fulvestrant hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts der randomisierten, doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studie MONARCH-2 vorgelegt, welche bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Abemaciclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt ist.

In dieser multinationalen Studie (N=713) 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. Verglichen wurden die Wirkstoffkombinationen Abemaciclib + Fulvestrant (N=446) mit Placebo + Fulvestrant (N=223). Prä-/perimenopausale Patientinnen erhielten zusätzlich einen GnRH-Agonisten zur Suppression der Ovarialfunktion.

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.

Zu Beginn der Studie wurden bis zu einer Protokolländerung auch Patientinnen eingeschlossen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten. Die zu diesem Zeitpunkt bereits eingeschlossenen, endokrin-naiven Patientinnen (n=44) hatte der pU in der Intention-to-treat-Population sowie in der Erstbewertung in seiner Analyse nicht eingeschlossen, in der aktuellen Bewertung aber berücksichtigt.

Stratifizierungsfaktoren bei MONARCH-2 waren Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär vs. vor dem Aufnahmestopp der endokrin naiven Patientinnen zusätzlich: nicht endokrin vorbehandelt). Dabei wurde die primäre Resistenz als krankheitsfreies Intervall von ≤ 24 Monaten während einer adjuvanten endokrinen Therapie oder Progression binnen 6 Monaten während einer endokrinen Therapie für das fortgeschrittene / metastasierte Stadium definiert. Sekundäre Resistenz traf bei allen Patientinnen zu, die nicht die Kriterien für primäre Resistenz erfüllten.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen. Der Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm (Cross-over) war in MONARCH-2 nicht erlaubt.

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH-2 begann im August 2014 und wird multizentrisch in 145 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt vom 20.06.2019 herangezogen, welcher der geplanten finalen Analyse zugrunde liegt.

Zur separaten Betrachtung der Patientinnen der MONARCH-2 nach initialer endokriner Therapie bzw. mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

In die Studie MONARCH-2 wurden prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen eingeschlossen, die zuvor entweder noch keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten hatten oder bereits mit höchstens einer endokrinen Therapielinie in diesem Stadium vorbehandelt worden waren.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt anhand dieser Studie erneut eine Bewertung des Zusatznutzens für die Gesamtheit der Patientinnen vor, ohne dabei zwischen den Therapielinien gemäß Fragestellungen A und B zu unterscheiden. Allerdings stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse separat für die Fragestellungen A1, B1 und B2 ergänzend dar. Der G-BA hat bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezogen auf die endokrine Vortherapie in verschiedenen Patientengruppen differenziert, je nachdem, ob diese zuvor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium keine initiale endokrine Therapie erhalten haben oder sie bereits mit einer vorangegangenen endokrinen Therapie behandelt wurden. Dies erfolgte insbesondere vor dem Hintergrund der entsprechend differenzierenden Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien sowie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der relevanten Arzneimittel. Für die

Argumentation, die dieser Einschätzung zugrunde liegt, wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen. Für die vorliegende Bewertung werden daher die Auswertungen der jeweiligen Teilpopulationen herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie MONARCH-2 in den Teilpopulationen b1 und b2:

In der Studie MONARCH-2 war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Fulvestrant per Studienprotokoll vorgegeben. Die Studie MONARCH-2 war im Vergleichsarm mit Fulvestrant somit auf eine einzige Therapieoption festgelegt.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird trotz verbleibender Unsicherheiten Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, ausnahmsweise als hinreichend geeigneter Komparator bewertet.

Zu dieser Einschätzung zugrundeliegenden Argumentation wird auf die zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Palbociclib mit Beschluss vom 22. März 2019 und Abemaciclib mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Fulvestrant nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Studie MONARCH plus

Bei der Studie MONARCH plus handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+Placebo) verglichen wird. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B (Abemaciclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant) der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Studie enthält Patientinnen, die entweder für die Fragestellung A1 oder für die Fragestellung B1 relevant sind. Es ist unklar, wie sich die eingeschlossenen Patientinnen auf die beiden Teilpopulationen verteilen. Getrennte Auswertungen liegen nicht vor.

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

Bei der MONARCH plus-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher sind die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 29.03.2019 verfügbar. Das Studienende und damit auch die finale Auswertung der Studie sind für November 2020 geplant.

Im Dossier für die Nutzenbewertung identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie MONARCH plus, schließt diese jedoch nicht in den bewertungsrelevanten Studienpool mit ein. Dementsprechend liegen in Modul 4 des Dossiers für die Studie MONARCH plus keine Auswertungen vor. Der entsprechende Studienbericht wurde vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich im Modul 5 hinterlegt, dieser enthält jedoch keine differenzierenden Auswertungen für die Teilpopulationen a1 und b1, welche für die vorliegende Bewertung erforderlich sind.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss der Studie MONARCH plus damit, dass es sich um eine laufende Studie handelt, für die noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien und dass die Daten dieser Studie mit nahezu ausschließlich asiatischen Patientinnen keine zusätzlich relevante Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung liefern würde. Das IQWiG führt hierzu in seiner Dossierbewertung aus, dass es die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers für nicht sachgerecht hält, da bereits ein erster Datenschnitt ausgewertet und veröffentlicht wurde und die Herkunft der Patientinnen per se kein Ausschlussgrund sei. Vom IQWiG wird die Studie MONARCH plus als relevant für die Nutzenbewertung in den Teilpopulationen a1 und b1 eingestuft und somit konstatiert, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Studienpool unvollständig ist. Somit wurden in die Nutzenbewertung des IQWiG sowohl die Studie MONARCH-2 als auch die Studie MONARCH plus eingeschlossen.

Trotz der in der Dossierbewertung des IQWiG deutlich vorgetragenen Kritik an dem Ausschluss der Studie MONARCH plus hat der pharmazeutische Unternehmer auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahren keine differenzierenden Auswertungen zu den Teilpopulationen a1 und b1 aus der Studie MONARCH plus vorgelegt, die eine weitergehende Beurteilung für die vorliegende Bewertung ermöglicht hätten.

Vom G-BA wird die Kritik des IQWiG an der Aufbereitung der vorhandenen Evidenz durch den pharmazeutischen Unternehmer im Grundsatz geteilt. Unter Berücksichtigung des Umfangs und der Aussagekraft der vorliegenden Datenlage, insbesondere der nun vorliegenden finalen Analyse zur Studie MONARCH-2, wird eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens in den Teilpopulationen a1 und b1 trotz des Fehlens entsprechender Auswertungen aus der MONARCH plus-Studie nicht für gänzlich unmöglich gehalten. Allerdings ergibt sich dadurch eine relevante Unsicherheit in der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den Teilpopulationen a1 und b1, die in die Aussagesicherheit mit eingeht.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib 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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MONARCH-2 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. In MONARCH-2 war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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 der Studie MONARCH-2 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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Armsymptome, Brustsymptome und Diarrhoe (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede allein in dem Endpunkt soziale Funktion.

Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. 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 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 relevanten 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.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Analysen von Mittelwertunterschieden wurden nicht vorgelegt.

Die Responderanalysen wurden vom IQWiG nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe jeweils statistisch signifikant verlängert.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands ein Vorteil vor.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus).

Für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen, Obstipation, Armsymptome und Brustsymptome zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Für den Endpunkt Armsymptome liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant.

Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und –BR23 erhoben.

Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (definiert als Reduktion des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus).

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich somit ein Vorteil in nur einer Skala feststellen.

Nebenwirkungen

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

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Es zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Abbruch wegen UE

Ein Therapieabbruch war in MONARCH-2 definiert als Beendigung der Therapie mit Abemaciclib bzw. Placebo. In der Studie war es nicht erlaubt, nur die Behandlung mit Fulvestrant abzubrechen. Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Spezifische UE

Da keine Ereigniszeitanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, die für eine adäquate Bewertung der spezifischen UE notwendig wären, können lediglich zur Verfügung gestellten Informationen zur Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis und daraus jeweils berechnete Patientenanteile herangezogen werden. Für die spezifischen UE Neutropenie und Diarrhoe, jeweils mit CTCAE-Grad ≥ 3 , ergeben sich jeweils deutlich höhere Patientenanteile in der Behandlungsgruppe Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu den Patientenanteilen in der Kontrollgruppe Fulvestrant und Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation a1 liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant feststellen. Für die Symptomatik lassen sich insgesamt sowohl Vorteile in den Endpunkten Übelkeit / Erbrechen, Obstipation, Armsymptome und Brustsymptome als auch ein Nachteil für den Endpunkt Diarrhö für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil vor.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

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), Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 3 , jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.

In einer Abwägungsentscheidung des Vorteils in der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- 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:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MONARCH-2 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. In MONARCH-2 war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich für Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein statistisch signifikanter

Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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 der Studie MONARCH-2 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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, und Schmerzen (EORTC QLQ-C30). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten globaler Gesundheitszustand, emotionale und körperliche Funktion.

Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. 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 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 relevanten 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.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Analysen von Mittelwertunterschieden wurden nicht vorgelegt.

Die Responderanalysen wurden vom IQWiG nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands kein Vorteil vor.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus).

Für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen und Schmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und –BR23 erhoben.

Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (definiert als Reduktion des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus).

Die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands und bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion und der emotionalen Funktion war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Nebenwirkungen

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

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In MONARCH-2 trat im Interventionsarm bei 97,9 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 89,4 % der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Es zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Abbruch wegen UE

Ein Therapieabbruch war in MONARCH-2 definiert als Beendigung der Therapie mit Abemaciclib bzw. Placebo. In der Studie war es nicht erlaubt, nur die Behandlung mit Fulvestrant abubrechen.

Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Spezifische UE

Da keine Ereigniszeitanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, die für eine adäquate Bewertung der spezifischen UE notwendig wären, können lediglich zur

Verfügung gestellten Informationen zur Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis und daraus jeweils berechnete Patientenanteile herangezogen werden. Für die spezifischen UE Neutropenie und Diarrhoe jeweils mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergeben sich jeweils deutlich höhere Patientenanteile in der Behandlungsgruppe Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu den Patientenanteilen in der Kontrollgruppe Fulvestrant und Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation b1 liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand und Schmerz), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONARCH-2-Studie ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen und Schmerzen jeweils statistisch signifikante und bedeutsame Vorteile zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Insgesamt wird für die Endpunktkategorie Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller Endpunkte der Kategorie ein Vorteil festgestellt.

Aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Abemaciclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo und Fulvestrant für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale und körperliche Funktion wird für die Endpunktkategorie Lebensqualität insgesamt ein bedeutsamer Vorteil abgeleitet.

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 unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 3 , jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben, gestützt durch die positiven Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, 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 vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten doppelblinden Phase III-Studie MONARCH-2. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass entsprechende Auswertungen zur Teilpopulation b1 aus der MONARCH plus-Studie fehlen (siehe obenstehende Ausführungen zur Studie MONARCH plus).

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MONARCH-2 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. In MONARCH-2 war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für prä- und perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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 der Studie MONARCH-2 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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. 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 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 relevanten 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.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Analysen von Mittelwertunterschieden wurden nicht vorgelegt.

Die Responderanalysen wurden vom IQWiG nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands kein Vorteil vor.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus).

Für die Endpunkte Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen Behandlung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings ist jeweils das Ausmaß des Effekts gering bei zudem insgesamt wenigen Ereignissen, weshalb allein hierauf basierend kein Vorteil in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik abgeleitet werden kann.

Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und –BR23 erhoben.

Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (definiert als Reduktion des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus).

Für alle vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

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

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In MONARCH-2 trat im Interventionsarm bei 96,2 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 95,0 % der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Es zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Abbruch wegen UE

Ein Therapieabbruch war in MONARCH-2 definiert als Beendigung der Therapie mit Abemaciclib bzw. Placebo. In der Studie war es nicht erlaubt, nur die Behandlung mit Fulvestrant abzubrechen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Da keine Ereigniszeitanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, die für eine adäquate Bewertung der spezifischen UE notwendig wären, können lediglich zur Verfügung gestellten Informationen zur Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis und daraus jeweils berechnete Patientenanteile herangezogen werden. Für die spezifischen UE Neutropenie und Diarrhoe, jeweils mit CTCAE-Grad ≥ 3 , ergeben sich jeweils deutlich höhere Patientenanteile in der Behandlungsgruppe Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu den Patientenanteilen in der Kontrollgruppe Fulvestrant und Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation b2 liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik, Schmerz und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 3 , jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

und

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

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Aus der MONARCH plus-Studie fehlt eine Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen a1 und b1 bzw. eine für diese Teilpopulationen differenzierende Auswertung. Außerdem stehen finale Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie MONARCH plus noch aus, die für November 2020 erwartet werden.

Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie MONARCH plus in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35 a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juni 2021 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier 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 umfassen. Gemäß der Dossievorlage soll eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden. Für die Studie MONARCH 2 sollen die verfügbaren Ergebnisse zu dem aktuellsten Datenschnitt für das Dossier herangezogen werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Abemaciclib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 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 02.05.2019. 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.

b2) Prä-/perimenopausale 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:

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In dieser multinationalen Studie (N=713) 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. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH2-Studie für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen ohne initiale endokrine Therapie aus dem Datenschnitt vom 20.06.2019 relevant.

Zu der Studie MONARCH plus, eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen wird und die hier relevante Patientenpopulation miteinschließt, wurden vom pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Teilpopulation keine differenzierenden Auswertungen vorgelegt. Diese Auswertungen wären jedoch für eine weitergehende Beurteilung zu den Ergebnissen aus der Studie MONARCH plus erforderlich gewesen, womit sich eine bewertungsrelevante Unsicherheit ergibt.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil vor.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UE sowie im Detail Nachteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In einer Abwägungsentscheidung des Vorteils in der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen

Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

Durch die fehlenden Auswertungen zur MONARCH plus Studie differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1 ergibt sich eine relevante Unsicherheit in der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse in der Teilpopulation a1. Da aufgrund dieser relevanten Unsicherheit die Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden können, ist der Beschluss bis zum 1. Juni 2021 befristet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier 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 umfassen. Gemäß der Dossievorlage soll eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden. Für die Studie MONARCH 2 sollen die verfügbaren Ergebnisse zu dem aktuellsten Datenschnitt für das Dossier herangezogen werden.

Zu Teilpopulation b1)

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

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit von 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 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.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In dieser multinationalen Studie (N=713) 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. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH2-Studie für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie aus dem Datenschnitt vom 20.06.2019 relevant.

Zu der Studie MONARCH plus, eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen wird und die hier relevante Patientenpopulation miteinschließt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die vorliegende Teilpopulation keine differenzierenden Auswertungen vorgelegt. Diese Auswertungen wären jedoch für eine weitergehende Beurteilung zu den Ergebnissen aus der Studie MONARCH plus erforderlich gewesen, womit sich eine bewertungsrelevante Unsicherheit ergibt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONARCH-2-Studie ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird ein Vorteil von Abemaciclib und Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt ein bedeutsamer Vorteil abgeleitet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE sowie im Detail Nachteile bezüglich spezifischer unerwünschter Ereignisse.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben, gestützt durch die positiven Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, 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.

Insbesondere aufgrund bewertungsrelevanter Unsicherheiten, die sich aus dem Fehlen von entsprechenden Auswertungen zur Teilpopulation b1 aus der MONARCH plus-Studie ergeben, wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Durch die fehlenden Auswertungen zur MONARCH plus Studie differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1 ergibt sich eine relevante Unsicherheit in der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse in der Teilpopulation b1. Da aufgrund dieser relevanten Unsicherheit die Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden können, ist der Beschluss bis zum 1. Juni 2021 befristet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier 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 umfassen. Gemäß der Dossievorlage soll eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden. Für die Studie MONARCH 2 sollen die verfügbaren Ergebnisse zu dem aktuellsten Datenschnitt für das Dossier herangezogen werden.

Zu Teilpopulation b2)

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

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

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In dieser multinationalen Studie (N=713) 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. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH2-Studie für die Teilpopulation der prä-/perimenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie aus dem Datenschnitt vom 20.06.2019 relevant.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und im Detail Nachteile bezüglich spezifischer unerwünschter Ereignisse.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der 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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2020):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020).

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, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
plus Fulvestrant				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15) ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1	13
b2) zzgl. LHRH-Analogon				
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1)				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15) ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1	13
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b1)				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15) ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1	13
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Everolimus + Exemestan				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b2)				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Megestrol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Medroxyprogesteron	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
zzgl. LHRH-Analogen				
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4	1	4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
plus Fulvestrant					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
b2) zzgl. LHRH-Analogon					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1)					
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
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg -
Patientenpopulation b1)					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Everolimus + Exemestan					
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
Patientenpopulation b2)					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Megestrol	160 mg	160 mg	1 x 160 mg	365	365 x 160 mg
Medroxyprogesteron	300 mg - 1000 mg	300 mg - 1000 mg	1 x 500 mg - 2 x 500 mg	365	365 x 500 mg - 730 x 500 mg
zzgl. LHRH-Analagon					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abemaciclib	168 FTA	7.086,87 €	1,77 €	411,92 €	6.673,18 €
Fulvestrant	6 ILO	2.024,98 €	1,77 €	98,88 €	1.924,33 €
b2) zzgl. LHRH-Analagon					
Goserelin	3 IMP	533,72 €	1,77 €	29,70 €	502,25 €
Leuprorelin	2 RMS	951,72 €	1,77 €	53,44 €	896,51 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anastrozol ⁴	100 FTA	55,83 €	1,77 €	3,66 €	50,40 €
Letrozol ⁴	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Exemestan ⁴	100 FTA	124,05 €	1,77 €	9,19 €	113,09 €
Tamoxifen ⁴	100 FTA	21,63 €	1,77 €	0,88 €	18,98 €
Letrozol ⁴	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Fulvestrant	6 ILO	2.024,98 €	1,77 €	98,88 €	1.924,33 €
Everolimus	90 TAB	4.449,81 €	1,77 €	220,66 €	4.227,38 €
Megestrol	30 TAB	481,50 €	1,77 €	26,74 €	452,99 €
Medroxyprogesteron	100 TAB	346,53 €	1,77 €	19,07 €	325,69 €
Goserelin	3 IMP	533,72 €	1,77 €	29,70 €	502,25 €
Leuprorelin	2 RMS	951,72 €	1,77 €	53,44 €	896,51 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IMP = Implantat; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; RMS = Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020

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. Bürokratiekosten

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 Festbetrag

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abemaciclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. März 2020 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juli 2020 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 25. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. August 2020 18. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Abemaciclib enthaltenen Feststellungen in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppen a1, b1 und b2 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: 05.12.2019
In Kraft getreten am: 05.12.2019
BAnz AT 24.12.2019 B5

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

2. Den Feststellungen unter „Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.09.2018):“ werden folgende Feststellungen angefügt:

Unter dem bereits aufgeführten Punkt Hinweis wird folgender Satz ergänzt:

„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.“

3. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zu Fulvestrant“ zu den Patientenpopulationen „a1)“, „b1)“ und „b2)“ 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.

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

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:

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie (52,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	246	43,96 [37,78; 51,65] 123 (50,0)	128	37,25 [33,04; 48,89] 68 (53,1)	0,82 [0,61; 1,10] 0,186

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	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 AD: +5,4 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-32) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
	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 AD: +3,68 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	245	41,33 [32,48; 52,08] 90 (36,7)	128	22,59 [11,51; 39,19] 53 (41,4)	0,73 [0,51; 1,03] 0,068
Übelkeit / Erbrechen	245	n. e. [47,67; n. b.] 50 (20,4)	128	30,71 [22,68; 46,09] 35 (27,3)	0,54 [0,35; 0,84] 0,006
Schmerzen	245	51,85 [42,90; n. b.] 64 (26,1)	128	33,34 [17,79; n. b.] 39 (29,7)	0,69 [0,46; 1,04] 0,075
Dyspnoe	245	47,21 [42,84; 51,35] 65 (26,5)	128	n.e. [40,37; n. b.] 23 (18,0)	1,16 [0,72; 1,88] 0,540
Schlaflosigkeit	245	51,85 [46,88; n.b.] 47 (19,2)	128	n. e. [30,08; n. b.] 25 (19,5)	0,71 [0,43; 1,16] 0,169
Appetitverlust	245	n. e. [47,05; n.b.] 55 (22,4)	128	48,46 [27,68; n. b.] 26 (20,3)	0,93 [0,58; 1,49] 0,768
Obstipation	245	n. e. [47,67; n. b.] 33 (13,5)	128	49,74 [35,97; n. b.] 24 (18,8)	0,53 [0,31; 0,90] 0,017
Diarrhö	245	49,91 [44,48; n. b.] 65 (26,5)	128	n. e. [48,46; n. b.] 15 (11,7)	2,13 [1,21; 3,75] 0,007
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	245	42,77 [39,42; n. b.] 76 (31,0)	128	38,96 [23,01; n. b.] 30 (23,4)	1,17 [0,76; 1,79] 0,488
Brustsymptome	245	n. e. [53,03; n. b.] 28 (11,4)	128	n. e. [32,22; n. b.] 20 (15,6)	0,50 [0,28; 0,90] 0,020

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Armsymptome	245	51,52 [41,03; n. b.] 65 (26,5)	128	25,12 [13,18; 40,37] 51 (39,8)	0,48 [0,33; 0,70] <0,001 AD: +26,4 Monate
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand^e					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k					
	245	48,36 [45,70; n.e.] 66 (26,9)	128	24,23 [16,67; 48,89] 48 (37,5)	0,58 [0,40; 0,85] 0,004 AD = + 24,1 Monate
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k					
	245	48,36 [45,70; n.e.] 63 (25,7)	128	26,76 [19,76; n. e.] 46 (35,9)	0,58 [0,40; 0,85] 0,005 AD = + 21,6 Monate
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	245	45,99 [40,31; n.b.] 71 (29,0)	128	32,48 [22,68; n.b.] 36 (28,1)	0,84 [0,56; 1,26] 0,390

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Körperliche Funktion	245	47,67 [39,81; n. b.] 66 (26,9)	128	44,78 [26,76; n. b.] 34 (26,6)	0,85 [0,56; 1,29] 0,452
Rollenfunktion	245	47,67 [38,93; 55,59] 71 (29,0)	128	40,37 [22,16; 49,74] 42 (32,8)	0,72 [0,49; 1,07] 0,100
Emotionale Funktion	245	55,13 [51,85; 55,59] 48 (19,6)	128	51,91 [51,91; n.b.] 23 (18,0)	0,88 [0,53; 1,45] 0,605
Kognitive Funktion	245	50,43 [43,30; n. b.] 65 (26,5)	128	44,78 [25,05; 54,81] 37 (28,9)	0,76 [0,50; 1,14] 0,177
Soziale Funktion	245	51,85 [44,48; n. b.] 63 (25,7)	128	33,24 [20,32; 40,60] 42 (32,8)	0,58 [0,39; 0,87] 0,007 AD: +18,6 Monate
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	245	n.e. [43,50; n. b.] 58 (23,7)	128	44,78 [37,58; n. b.] 28 (21,9)	0,87 [0,55; 1,37] 0,542
Sexuelle Funktion	245	n. e. 33 (13,5)	128	n. e. 15 (11,7)	1,07 [0,58; 1,98] 0,827
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunfts- perspektive	245	n. e. [51,85; n. b.] 38 (15,5)	128	54,81 [40,60; 54,81] 17 (13,3)	1,0 [0,56; 1,78] 0,987

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	245	0,13 [0,10; 0,13] 242 (98,8)	128	0,58 [049; 0,95] 117 (91,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	245	n.e. [36,82; n. b.] 72 (29,4)	128	51,98 [42,51; n. b.] 18 (14,1)	1,96 [1,17; 3,30] 0,009
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	245	3,72 [2,73; 5,56] 166 (67,8)	128	42,51 [20,84; n. b.] 38 (29,7)	3,39 [2,37; 4,85] <0,001 AD: - 38,8 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	245	n.e. 52 (21,2)	128	n. e. 7 (5,5)	3,50 [1,59; 7,72] <0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	245	k.A. 62 (25,3)	128	k. A. 2 (1,6)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	245	k.A. 35 (14,3)	128	k. A. 1 (0,8)	k. A.
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt</p> <p>^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>^d p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>^e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>^f Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>^g Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>^h Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.</p>					

- ⁱ Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
- ^j Da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt hat, werden ausnahmsweise die Patientenanteile mit den jeweils aufgeführten Nebenwirkungen in den Untersuchungsgruppen dargestellt.
- ^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen
- ^l Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte (auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) gegenüber Studienbeginn oder Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als 1 Stufe; Der Tod wird nicht als Ereignis gewertet und zensiert.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI_SF: modified Brief Pain Index – Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteile im Gesundheitszustand und in der Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei 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 verwertbare Daten vor.

n.b.: nicht bewertbar

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

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarstig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (29,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	144	48,82 [35,18; n. b.] 66 (45,8)	66	34,78 [28,83; 41,29] 44 (66,7)	0,67 [0,46; 0,98] 0,037 AD = 14 Monate

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	144	16,14 [12,0; 19,69] 103 (71,5)	66	6,84 [4,14; 9,47] 59 (89,4)	0,476 [0,344; 0,659] <0,0001 AD: + 9,3 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	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 AD: + 10,6 Monate

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	143	22,8 [14,60; 29,95] 71 (49,7)	66	7,59 [4,67; 28,47] 37 (56,1)	0,68 [0,45; 1,01] 0,054
Übelkeit / Erbrechen	143	44,94 [41,46; n. b.] 32 (22,4)	66	28,47 [9,63; n. b.] 21 (31,8)	0,49 [0,28; 0,86] 0,011 AD = 16,5 Monate
Schmerzen	143	44,19 [29,95; n. b.] 41 (28,7)	66	22,95 [12,69; 37,48] 26 (39,4)	0,49 [0,29; 0,80] 0,004 AD = 21,2 Monate
Dyspnoe	143	44,94 [33,37; 49,02] 44 (30,8)	66	n.e. [23,97; n. b.] 16 (24,2)	0,93 [0,52; 1,67] 0,809
Schlaflosigkeit	143	41,95 [34,32; n. b.] 36 (25,2)	66	34,95 [15,72; n. b.] 18 (27,3)	0,58 [0,33; 1,03] 0,062
Appetitverlust	143	39,65 [28,47; n. b.] 43 (30,1)	66	34,95 [9,27; n. b.] 22 (33,3)	0,60 [0,35; 1,01] 0,051
Obstipation	143	n. e. [38,96; n. b.] 29 (20,3)	66	n. e. [15,68; n. b.] 15 (22,7)	0,54 [0,29; 1,03] 0,057
Diarrhö	143	45,40 [38,96; 54,41] 42 (29,4)	66	n. e. [23,05; n. b.] 12 (18,2)	1,27 [0,66; 2,44] 0,479
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	143	40,70 [25,32; 49,02] 52 (36,4)	66	28,47 [13,87; n. b.] 16 (24,2)	1,07 [0,61; 1,89] 0,820
Brustsymptome	143	n. e. 13 (9,1)	66	n. e. [23,97; n. b.] 5 (7,6)	0,71 [0,25; 2,06] 0,531

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Armsymptome	143	36,85 [28,93; 50,63] 43 (30,1)	66	37,48 [16,57; n. b.] 16 (24,2)	0,85 [0,48; 1,53] 0,592
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k					
	143	27,65 [16,60; 38,73] 62 (43,4)	66	16,6 [12,69; 34,95] 23 (34,8)	0,89 [0,55; 1,45] 0,632
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k					
	143	30,44 [16,60; 38,73] 61 (42,7)	66	19,36 [12,69; 34,95] 23 (34,8)	0,88 [0,54; 1,43] 0,596
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	143	30,81 [19,27; 38,96] 57 (39,9)	66	14,56 [5,98; 28,47] 28 (42,4)	0,63 [0,40; 1,00] 0,049 AD: 16,3 Monate

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Körperliche Funktion	143	44,91 [27,68; n. b.] 37 (25,9)	66	28,47 [9,27; n. b.] 22 (33,3)	0,54 [0,31; 0,92] 0,021 AD = 16,4 Monate
Rollenfunktion	143	35,97 [27,29; 44,94] 56 (39,2)	66	19,89 [7,99; 33,11] 26 (39,4)	0,72 [0,45; 1,16] 0,180
Emotionale Funktion	143	44,22 [29,95; n. b.] 37 (25,9)	66	23,05 [13,18; 37,48] 22 (33,3)	0,47 [0,27; 0,81] 0,005 AD = 21,2 Monate
Kognitive Funktion	143	33,93 [19,76; 41,46] 52 (36,3)	66	16,57 [9,63; 28,47] 25 (37,9)	0,66 [0,40; 1,06] 0,085
Soziale Funktion	143	31,23 [22,75; 46,55] 53 (37,1)	66	23,05 [12,69; n. b.] 23 (34,8)	0,79 [0,48; 1,29] 0,338
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	143	n.e. [24,89; n. b.] 40 (28,0)	66	34,55 [17,06; n. b.] 13 (19,7)	1,10 [0,59; 2,07] 0,763
Sexuelle Funktion	143	n. e. 17 (11,9)	66	42,41 [42,41; n. b.] 8 (12,1)	0,62 [0,26; 1,46] 0,270
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunfts- perspektive	143	41,72 [32,38; n. e.] 37 (25,9)	66	n. e. [37,48; n. b.] 7 (10,6)	1,53 [0,67; 3,46] 0,309

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	143	0,10 [0,07; 0,13] 140 (97,9)	66	0,54 [0,26; 0,95] 59 (89,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	143	47,11 [34,03; n. b.] 40 (28,0)	66	29,92 [15,06; n. b.] 14 (21,2)	0,96 [0,52; 1,78] 0,896
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	143	4,64 [1,91; 9,01] 99 (69,2)	66	27,98 [9,93; n. b.] 21 (31,8)	2,61 [1,63; 4,19] <0,001 AD: - 23,3 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	143	n.e. [38,07; n. b.] 34 (23,8)	66	n. e. 2 (3,0)	6,49 [1,55; 27,12] 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	143	k.A. 42 (29,4)	66	k. A. 1 (1,5)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	143	k.A. 25 (17,5)	66	k. A. 0 (0)	k. A.
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt</p> <p>^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>^d p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>^e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>^f Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>^g Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>^h Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.</p>					

- ⁱ Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
- ^j die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.
- ^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI_SF: modified Brief Pain Index – Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile in der Symptomatik (Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Skalen globaler Gesundheitszustand, körperliche und emotionale Funktion
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei 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 verwertbare Daten vor.

n.b.: nicht bewertbar

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

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (6,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	26	n.e. [38,96; n. b.] 8 (30,8)	20	45,83 [27,16; n.b.] 9 (45,0)	0,55 [0,21; 1,45] 0,217

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	26	28,21 [14,83; 50,60] 17 (65,4)	20	9,67 [4,31; 15,62] 16 (80)	0,372 [0,181; 0,766] 0,0055 AD: + 18,5 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	26	50,24 [18,28; n. e.] 11 (42,3)	20	17,46 [9,93; 31,13] 17 (85,0)	0,271 [0,122; 0,601] 0,0006 AD: + 32,8 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,9}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	26	n. e. [18,94; n. b.] 9 (34,6)	20	17,16 [7,43; n. b.] 8 (40,0)	0,45 [0,17; 1,24] 0,115
Übelkeit / Erbrechen	26	53,23 [19,92; 53,23] 8 (30,8)	20	n. e. [10,59; n. b.] 2 (10,0)	1,63 [0,33; 8,19] 0,546

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Schmerzen	26	47,70 [38,96; n. b.] 9 (34,6)	20	35,93 [10,59; n. b.] 5 (25,0)	0,71 [0,22; 2,32] 0,565
Dyspnoe	26	n. e. [19,92; n. b.] 8 (30,8)	20	n.e. [9,27; n. b.] 4 (20,0)	0,93 [0,27; 3,19] 0,899
Schlaflosigkeit	26	51,35 [47,70; n. b.] 7 (26,9)	20	19,69 [3,75; n. b.] 8 (40,0)	0,34 [0,11; 1,05] 0,050
Appetitverlust	26	51,75 [38,96; 53,23] 8 (30,8)	20	32,12 [11,51; n. b.] 5 (25,0)	0,46 [0,14; 1,58] 0,210
Obstipation	26	n. e. 3 (11,5)	20	39,85 [9,21; 39,85] 5 (25,0)	0,21 [0,05; 0,93] 0,026
Diarrhö	26	39,12 [5,56; 47,70] 14 (53,8)	20	n. e. [11,51; n. b.] 2 (10,0)	3,36 [0,73; 15,49] 0,100
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	26	n. e. [42,21; n. b.] 6 (23,1)	20	30,51 [9,34; n. b.] 7 (35,0)	0,31 [0,09; 1,03] 0,045
Brustsymptome	26	n. e. [47,24; n. b.] 4 (15,1)	20	n. e. [10,59; n. b.] 2 (10,0)	0,77 [0,12; 4,86] 0,779
Armsymptome	26	52,08 [31,04; 52,08] 7 (26,9)	20	n. e. [9,53; n. b.] 5 (25,0)	0,42 [0,11; 1,56] 0,185
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k					
	26	44,25 [30,51; n. e.] 9 (34,6)	20	n. e. [10,59; n. e.] 4 (20,0)	0,94 [0,28; 3,23] 0,923

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k					
	26	44,25 [30,51; n. e.] 9 (34,6)	20	n. e. [10,59; n. e.] 4 (20,0)	0,94 [0,28; 3,23] 0,923
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	26	n. e. [35,54; n. b.] 5 (19,2)	20	22,65 [9,21; n. b.] 6 (30,0)	0,33 [0,09; 1,22] 0,083
Körperliche Funktion	26	n. e. 4 (15,4)	20	33,17 [10,59; n. b.] 5 (25,0)	0,37 [0,10; 1,45] 0,140
Rollenfunktion	26	47,70 [37,58; n. b.] 9 (34,6)	20	38,70 [10,59; 42,87] 8 (40,0)	0,37 [0,12; 1,12] 0,067
Emotionale Funktion	26	n. e. [44,25; n. b.] 3 (11,5)	20	n. e. [10,59; n. b.] 3 (15,0)	0,29 [0,05; 1,63] 0,142
Kognitive Funktion	26	47,70 [18,94; n. b.] 9 (34,6)	20	19,36 [5,82; n. b.] 8 (40,0)	0,43 [0,16; 1,21] 0,101

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Soziale Funktion	26	n. e. [51,42; n. b.] 5 (19,2)	20	24,89 [9,34; n. b.] 5 (25,0)	0,34 [0,09; 1,29] 0,098
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	26	n. e. [23,54; n. b.] 6 (23,1)	20	n. e. 3 (15,0)	0,98 [0,24; 4,04] 0,979
Sexuelle Funktion	26	n. e. [11,93; n. b.] 7 (26,9)	20	45,63 [12,89; 45,63] 4 (20,0)	0,93 [0,27; 3,23] 0,907
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunfts-perspektive	26	n. e. 3 (11,5)	20	36,89 [13,15; n. b.] 3 (6,7)	0,32 [0,05; 2,06] 0,208

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	26	0,13 [0,07; 0,23] 25 (96,2)	20	0,44 [0,16; 1,58] 19 (95,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	26	n. e. [37,45; n. b.] 7 (26,9)	20	n. e. 1 (5,0)	4,33 [0,52; 36,10] 0,140

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	26	3,02 [0,95; 6,77] 19 (73,1)	20	27,35 [9,24; n. b.] 4 (20,0)	5,75 [1,94; 17,06] <0,001 AD: - 24,3 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	26	n.e. [48,72; n. b.] 3 (11,5)	20	n. e. 0 (0)	– ^l 0,213
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	26	k.A. 14 (53,8)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	26	k.A. 2 (7,7)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt</p> <p>^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>^d p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>^e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>^f Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>^g Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>^h Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.</p> <p>ⁱ Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>^j die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.</p> <p>^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>^l HR kann nicht sinnvoll geschätzt werden (kein Ereignis im Kontrollarm)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. =</p>					

keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI_SF: modified Brief Pain Index – Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE
<p>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 verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

4. Die Feststellungen unter „2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zu der Patientenpopulation „a1“, „b1)“ und „b2)“ 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 - 34 790 Patientinnen
- b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:
- ca. 5 470 - 24 900 Patientinnen
- b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:
- ca. 906 - 4 118 Patientinnen“

5. 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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2020):

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

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

6. Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter „a1)“, „b1)“ und „b2)“ 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/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28.996,56 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Gesamt:	37.335,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Tamoxifen	69,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

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/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28.996,56 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Gesamt:	37.335,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	69,28 €
Anastrozol	183,96 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Everolimus + Exemestan	
Everolimus	17.144,37 €
Exemestan	412,78 €
Gesamt:	17.557,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28.996,56 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Gesamt:	37.335,32 €
LHRH-Analogon	1.793,02 € - 2.176,42 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	69,28 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Megestrol	5.511,38 €
Medroxyprogesteron	1.188,77 € - 2.377,54 €
LHRH-Analogon	1.793,02 € - 2.176,42 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

Die jeweils zu der Patientengruppe

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

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

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Juni 2021 befristet.

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

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundeanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 3. November 2020

BAnz AT 03.11.2020 B2

Seite 1 von 16

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

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

Vom 3. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Abemaciclib enthaltenen Feststellungen in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppen a1, b1 und b2 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

1. Die Angaben zu 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“

2. Den Feststellungen unter „Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. September 2018):“ werden folgende Feststellungen angefügt:

Unter dem bereits aufgeführten Punkt Hinweis wird folgender Satz ergänzt:

„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.“

3. Die Feststellungen in „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zu Fulvestrant“ zu den Patientengruppen „a1)“, „b1)“ und „b2)“ 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.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- 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

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

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

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie (52,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Gesamtüberleben	246	43,96 [37,78; 51,65] 123 (50,0)	128	37,25 [33,04; 48,89] 68 (53,1)	0,82 [0,61; 1,10] 0,186

* Daten aus der Dossierbewertung des IOWiG (A20-32) sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^d
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	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 AD: +5,4 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	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 AD: +3,68 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^f					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	245	41,33 [32,48; 52,08] 90 (36,7)	128	22,59 [11,51; 39,19] 53 (41,4)	0,73 [0,51; 1,03] 0,068
Übelkeit/Erbrechen	245	n. e. [47,67; n. b.] 50 (20,4)	128	30,71 [22,68; 46,09] 35 (27,3)	0,54 [0,35; 0,84] 0,006
Schmerzen	245	51,85 [42,90; n. b.] 64 (26,1)	128	33,34 [17,79; n. b.] 39 (29,7)	0,69 [0,46; 1,04] 0,075
Dyspnoe	245	47,21 [42,84; 51,35] 65 (26,5)	128	n. e. [40,37; n. b.] 23 (18,0)	1,16 [0,72; 1,88] 0,540
Schlaflosigkeit	245	51,85 [46,88; n. b.] 47 (19,2)	128	n. e. [30,08; n. b.] 25 (19,5)	0,71 [0,43; 1,16] 0,169
Appetitverlust	245	n. e. [47,05; n. b.] 55 (22,4)	128	48,46 [27,68; n. b.] 26 (20,3)	0,93 [0,58; 1,49] 0,768
Obstipation	245	n. e. [47,67; n. b.] 33 (13,5)	128	49,74 [35,97; n. b.] 24 (18,8)	0,53 [0,31; 0,90] 0,017
Diarrhö	245	49,91 [44,48; n. b.] 65 (26,5)	128	n. e. [48,46; n. b.] 15 (11,7)	2,13 [1,21; 3,75] 0,007
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	245	42,77 [39,42; n. b.] 76 (31,0)	128	38,96 [23,01; n. b.] 30 (23,4)	1,17 [0,76; 1,79] 0,488
Brustsymptome	245	n. e. [53,03; n. b.] 28 (11,4)	128	n. e. [32,22; n. b.] 20 (15,6)	0,50 [0,28; 0,90] 0,020
Armsymptome	245	51,52 [41,03; n. b.] 65 (26,5)	128	25,12 [13,18; 40,37] 51 (39,8)	0,48 [0,33; 0,70] < 0,001 AD: +26,4 Monate



Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand ^g					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte) ^k					
	245	48,36 [45,70; n. e.] 66 (26,9)	128	24,23 [16,67; 48,89] 48 (37,5)	0,58 [0,40; 0,85] 0,004 AD = +24,1 Monate
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ^k					
	245	48,36 [45,70; n. e.] 63 (25,7)	128	26,76 [19,76; n. e.] 46 (35,9)	0,58 [0,40; 0,85] 0,005 AD = +21,6 Monate
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	245	45,99 [40,31; n. b.] 71 (29,0)	128	32,48 [22,68; n. b.] 36 (28,1)	0,84 [0,56; 1,26] 0,390
Körperliche Funktion	245	47,67 [39,81; n. b.] 66 (26,9)	128	44,78 [26,76; n. b.] 34 (26,6)	0,85 [0,56; 1,29] 0,452
Rollenfunktion	245	47,67 [38,93; 55,59] 71 (29,0)	128	40,37 [22,16; 49,74] 42 (32,8)	0,72 [0,49; 1,07] 0,100
Emotionale Funktion	245	55,13 [51,85; 55,59] 48 (19,6)	128	51,91 [51,91; n. b.] 23 (18,0)	0,88 [0,53; 1,45] 0,605
Kognitive Funktion	245	50,43 [43,30; n. b.] 65 (26,5)	128	44,78 [25,05; 54,81] 37 (28,9)	0,76 [0,50; 1,14] 0,177
Soziale Funktion	245	51,85 [44,48; n. b.] 63 (25,7)	128	33,24 [20,32; 40,60] 42 (32,8)	0,58 [0,39; 0,87] 0,007 AD: +18,6 Monate
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	245	n. e. [43,50; n. b.] 58 (23,7)	128	44,78 [37,58; n. b.] 28 (21,9)	0,87 [0,55; 1,37] 0,542



Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Sexuelle Funktion	245	n. e. 33 (13,5)	128	n. e. 15 (11,7)	1,07 [0,58; 1,98] 0,827
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunftsperspektive	245	n. e. [51,85; n. b.] 38 (15,5)	128	54,81 [40,60; 54,81] 17 (13,3)	1,0 [0,56; 1,78] 0,987

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	245	0,13 [0,10; 0,13] 242 (98,8)	128	0,58 [049; 0,95] 117 (91,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	245	n. e. [36,82; n. b.] 72 (29,4)	128	51,98 [42,51; n. b.] 18 (14,1)	1,96 [1,17; 3,30] 0,009
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	245	3,72 [2,73; 5,56] 166 (67,8)	128	42,51 [20,84; n. b.] 38 (29,7)	3,39 [2,37; 4,85] < 0,001 AD: -38,8 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^f					
	245	n. e. 52 (21,2)	128	n. e. 7 (5,5)	3,50 [1,59; 7,72] < 0,001

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	245	k. A. 62 (25,3)	128	k. A. 2 (1,6)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	245	k. A. 35 (14,3)	128	k. A. 1 (0,8)	k. A.

a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b: Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

c: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell

d: p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test

e: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

f: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.

g: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.



- h: Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.
i: Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
j: Da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt hat, werden ausnahmsweise die Patientenanteile mit den jeweils aufgeführten Nebenwirkungsgruppen dargestellt.
k: Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.
l: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte (auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) gegenüber Studienbeginn oder Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als 1 Stufe; der Tod wird nicht als Ereignis gewertet und zensiert.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI_SF: modified Brief Pain Index - Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Table with 3 columns: Endpunktkategorie, Effektrichtung/Verzerrungspotential, Zusammenfassung. Rows include Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen.

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 verwertbare Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (29,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Table with 6 columns: Endpunkt, N, Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]P, N, Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]P, Hazard Ratio [95 %-KI]C, p-WertD, Absolute Differenz (AD)E. Row for Gesamtüberleben.



Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Progressionsfreies Überleben (PFS)^o					
	144	16,14 [12,0; 19,69] 103 (71,5)	66	6,84 [4,14; 9,47] 59 (89,4)	0,476 [0,344; 0,659] < 0,0001 AD: +9,3 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^o					
	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 AD: +10,6 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f, g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	143	22,8 [14,60; 29,95] 71 (49,7)	66	7,59 [4,67; 28,47] 37 (56,1)	0,68 [0,45; 1,01] 0,054
Übelkeit/Erbrechen	143	44,94 [41,46; n. b.] 32 (22,4)	66	28,47 [9,63; n. b.] 21 (31,8)	0,49 [0,28; 0,86] 0,011 AD = 16,5 Monate
Schmerzen	143	44,19 [29,95; n. b.] 41 (28,7)	66	22,95 [12,69; 37,48] 26 (39,4)	0,49 [0,29; 0,80] 0,004 AD = 21,2 Monate
Dyspnoe	143	44,94 [33,37; 49,02] 44 (30,8)	66	n.e. [23,97; n. b.] 16 (24,2)	0,93 [0,52; 1,67] 0,809
Schlaflosigkeit	143	41,95 [34,32; n. b.] 36 (25,2)	66	34,95 [15,72; n. b.] 18 (27,3)	0,58 [0,33; 1,03] 0,062
Appetitverlust	143	39,65 [28,47; n. b.] 43 (30,1)	66	34,95 [9,27; n. b.] 22 (33,3)	0,60 [0,35; 1,01] 0,051
Obstipation	143	n. e. [38,96; n. b.] 29 (20,3)	66	n. e. [15,68; n. b.] 15 (22,7)	0,54 [0,29; 1,03] 0,057
Diarrhö	143	45,40 [38,96; 54,41] 42 (29,4)	66	n. e. [23,05; n. b.] 12 (18,2)	1,27 [0,66; 2,44] 0,479
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	143	40,70 [25,32; 49,02] 52 (36,4)	66	28,47 [13,87; n. b.] 16 (24,2)	1,07 [0,61; 1,89] 0,820
Brustsymptome	143	n. e. 13 (9,1)	66	n. e. [23,97; n. b.] 5 (7,6)	0,71 [0,25; 2,06] 0,531



Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^d
Armsymptome	143	36,85 [28,93; 50,63] 43 (30,1)	66	37,48 [16,57; n. b.] 16 (24,2)	0,85 [0,48; 1,53] 0,592
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte) ^k					
	143	27,65 [16,60; 38,73] 62 (43,4)	66	16,6 [12,69; 34,95] 23 (34,8)	0,89 [0,55; 1,45] 0,632
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ^k					
	143	30,44 [16,60; 38,73] 61 (42,7)	66	19,36 [12,69; 34,95] 23 (34,8)	0,88 [0,54; 1,43] 0,596
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	143	30,81 [19,27; 38,96] 57 (39,9)	66	14,56 [5,98; 28,47] 28 (42,4)	0,63 [0,40; 1,00] 0,049 AD: 16,3 Monate
Körperliche Funktion	143	44,91 [27,68; n. b.] 37 (25,9)	66	28,47 [9,27; n. b.] 22 (33,3)	0,54 [0,31; 0,92] 0,021 AD = 16,4 Monate
Rollenfunktion	143	35,97 [27,29; 44,94] 56 (39,2)	66	19,89 [7,99; 33,11] 26 (39,4)	0,72 [0,45; 1,16] 0,180
Emotionale Funktion	143	44,22 [29,95; n. b.] 37 (25,9)	66	23,05 [13,18; 37,48] 22 (33,3)	0,47 [0,27; 0,81] 0,005 AD = 21,2 Monate
Kognitive Funktion	143	33,93 [19,76; 41,46] 52 (36,3)	66	16,57 [9,63; 28,47] 25 (37,9)	0,66 [0,40; 1,06] 0,085
Soziale Funktion	143	31,23 [22,75; 46,55] 53 (37,1)	66	23,05 [12,69; n. b.] 23 (34,8)	0,79 [0,48; 1,29] 0,338



Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	143	n.e. [24,89; n. b.] 40 (28,0)	66	34,55 [17,06; n. b.] 13 (19,7)	1,10 [0,59; 2,07] 0,763
Sexuelle Funktion	143	n. e. 17 (11,9)	66	42,41 [42,41; n. b.] 8 (12,1)	0,62 [0,26; 1,46] 0,270
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunftsperspektive	143	41,72 [32,38; n. e.] 37 (25,9)	66	n. e. [37,48; n. b.] 7 (10,6)	1,53 [0,67; 3,46] 0,309
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	143	0,10 [0,07; 0,13] 140 (97,9)	66	0,54 [0,26; 0,95] 59 (89,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	143	47,11 [34,03; n. b.] 40 (28,0)	66	29,92 [15,06; n. b.] 14 (21,2)	0,96 [0,52; 1,78] 0,896
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	143	4,64 [1,91; 9,01] 99 (69,2)	66	27,98 [9,93; n. b.] 21 (31,8)	2,61 [1,63; 4,19] < 0,001 AD: -23,3 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f					
	143	n. e. [38,07; n. b.] 34 (23,8)	66	n. e. 2 (3,0)	6,49 [1,55; 27,12] 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	143	k. A. 42 (29,4)	66	k. A. 1 (1,5)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	143	k. A. 25 (17,5)	66	k. A. 0 (0)	k. A.

- a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b: Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt
c: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell
d: p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test
e: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers



- f: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.
- g: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.
- h: Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.
- i: Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
- j: Die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.
- k: Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Index – Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile in der Symptomatik (Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Skalen globaler Gesundheitszustand, körperlich und emotionale Funktion
Nebenwirkungen	↓ ↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei 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 verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (6,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	26	n. e. [38,96; n. b.] 8 (30,8)	20	45,83 [27,16; n. b.] 9 (45,0)	0,55 [0,21; 1,45] 0,217



Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Progressionsfreies Überleben (PFS)^g					
	26	28,21 [14,83; 50,60] 17 (65,4)	20	9,67 [4,31; 15,62] 16 (80)	0,372 [0,181; 0,766] 0,0055 AD: +18,5 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^g					
	26	50,24 [18,28; n. e.] 11 (42,3)	20	17,46 [9,93; 31,13] 17 (85,0)	0,271 [0,122; 0,601] 0,0006 AD: +32,8 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f, g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	26	n. e. [18,94; n. b.] 9 (34,6)	20	17,16 [7,43; n. b.] 8 (40,0)	0,45 [0,17; 1,24] 0,115
Übelkeit/Erbrechen	26	53,23 [19,92; 53,23] 8 (30,8)	20	n. e. [10,59; n. b.] 2 (10,0)	1,63 [0,33; 8,19] 0,546
Schmerzen	26	47,70 [38,96; n. b.] 9 (34,6)	20	35,93 [10,59; n. b.] 5 (25,0)	0,71 [0,22; 2,32] 0,565
Dyspnoe	26	n. e. [19,92; n. b.] 8 (30,8)	20	n. e. [9,27; n. b.] 4 (20,0)	0,93 [0,27; 3,19] 0,899
Schlaflosigkeit	26	51,35 [47,70; n. b.] 7 (26,9)	20	19,69 [3,75; n. b.] 8 (40,0)	0,34 [0,11; 1,05] 0,050
Appetitverlust	26	51,75 [38,96; 53,23] 8 (30,8)	20	32,12 [11,51; n. b.] 5 (25,0)	0,46 [0,14; 1,58] 0,210
Obstipation	26	n. e. 3 (11,5)	20	39,85 [9,21; 39,85] 5 (25,0)	0,21 [0,05; 0,93] 0,026
Diarrhö	26	39,12 [5,56; 47,70] 14 (53,8)	20	n. e. [11,51; n. b.] 2 (10,0)	3,36 [0,73; 15,49] 0,100
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	26	n. e. [42,21; n. b.] 6 (23,1)	20	30,51 [9,34; n. b.] 7 (35,0)	0,31 [0,09; 1,03] 0,045



Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^p Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^p Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^f
Brustsymptome	26	n. e. [47,24; n. b.] 4 (15,1)	20	n. e. [10,59; n. b.] 2 (10,0)	0,77 [0,12; 4,86] 0,779
Armsymptome	26	52,08 [31,04; 52,08] 7 (26,9)	20	n. e. [9,53; n. b.] 5 (25,0)	0,42 [0,11; 1,56] 0,185
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte) ^k					
	26	44,25 [30,51; n. e.] 9 (34,6)	20	n. e. [10,59; n. e.] 4 (20,0)	0,94 [0,28; 3,23] 0,923
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ^k					
	26	44,25 [30,51; n. e.] 9 (34,6)	20	n. e. [10,59; n. e.] 4 (20,0)	0,94 [0,28; 3,23] 0,923
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^p Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^p Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	26	n. e. [35,54; n. b.] 5 (19,2)	20	22,65 [9,21; n. b.] 6 (30,0)	0,33 [0,09; 1,22] 0,083
Körperliche Funktion	26	n. e. 4 (15,4)	20	33,17 [10,59; n. b.] 5 (25,0)	0,37 [0,10; 1,45] 0,140
Rollenfunktion	26	47,70 [37,58; n. b.] 9 (34,6)	20	38,70 [10,59; 42,87] 8 (40,0)	0,37 [0,12; 1,12] 0,067
Emotionale Funktion	26	n. e. [44,25; n. b.] 3 (11,5)	20	n. e. [10,59; n. b.] 3 (15,0)	0,29 [0,05; 1,63] 0,142
Kognitive Funktion	26	47,70 [18,94; n. b.] 9 (34,6)	20	19,36 [5,82; n. b.] 8 (40,0)	0,43 [0,16; 1,21] 0,101
Soziale Funktion	26	n. e. [51,42; n. b.] 5 (19,2)	20	24,89 [9,34; n. b.] 5 (25,0)	0,34 [0,09; 1,29] 0,098



Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Funktionskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	26	n. e. [23,54; n. b.] 6 (23,1)	20	n. e. 3 (15,0)	0,98 [0,24; 4,04] 0,979
Sexuelle Funktion	26	n. e. [11,93; n. b.] 7 (26,9)	20	45,63 [12,89; 45,63] 4 (20,0)	0,93 [0,27; 3,23] 0,907
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunftsperspektive	26	n. e. 3 (11,5)	20	36,89 [13,15; n. b.] 3 (6,7)	0,32 [0,05; 2,06] 0,208
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	26	0,13 [0,07; 0,23] 25 (96,2)	20	0,44 [0,16; 1,58] 19 (95,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	26	n. e. [37,45; n. b.] 7 (26,9)	20	n. e. 1 (5,0)	4,33 [0,52; 36,10] 0,140
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	26	3,02 [0,95; 6,77] 19 (73,1)	20	27,35 [9,24; n. b.] 4 (20,0)	5,75 [1,94; 17,06] < 0,001 AD: -24,3 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	26	n. e. [48,72; n. b.] 3 (11,5)	20	n. e. 0 (0)	┘ 0,213
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	26	k. A. 14 (53,8)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	26	k. A. 2 (7,7)	20	k. A. 0 (0)	k. A.

a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b: Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

c: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell

d: p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test

e: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

f: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.



- g: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.
- h: Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.
- i: Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
- j: Die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.
- k: Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.
- l: HR kann nicht sinnvoll geschätzt werden (kein Ereignis im Kontrollarm)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI_SF: modified Brief Pain Index – Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei 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 verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

“

4. Die Feststellungen in „2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zu der Patientenpopulation „a1“, „b1“ und „b2“ 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

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

ca. 906 bis 4 118 Patientinnen“

5. Die Feststellungen in „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: 2. Juni 2020):

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

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



6. In „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter „a1)“, „b1)“ und „b2)“ 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/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28 996,56 €
Fulvestrant	8 338,76 €
Gesamt:	37 335,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Fulvestrant	8 338,76 €
Tamoxifen	69,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

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/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28 996,56 €
Fulvestrant	8 338,76 €
Gesamt:	37 335,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	69,28 €
Anastrozol	183,96 €
Fulvestrant	8 338,76 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Everolimus + Exemestan	
Everolimus	17 144,37 €
Exemestan	412,78 €
Gesamt:	17 557,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28 996,56 €
Fulvestrant	8 338,76 €
Gesamt:	37 335,32 €
LHRH-Analogen	1 793,02 € – 2 176,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	69,28 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Megestrol	5 511,38 €
Medroxyprogesteron	1 188,77 € – 2 377,54 €
LHRH-Analogen	1 793,02 € – 2 176,42 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt⁴

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:
Die jeweils zu der Patientengruppe
 - a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben und
 - b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapiegetroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Juni 2021 befristet.

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

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. März 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Abemaciclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2020 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

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



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2020
- **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.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-531)

Modul 1

(PDF 518,86 kB)

Modul 2

(PDF 611,73 kB)

Modul 3

(PDF 1,68 MB)

Modul 4

(PDF 13,89 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/535/>

15.06.2020 - Seite 1 von 5

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

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 Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens sind die Patientengruppen „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben“, „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie“ und „prä- und perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie“.

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 einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant:

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

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 einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant:

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2
Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. -

Stand der Information: Dezember 2019

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 15.06.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2.59 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2020
 - Mündliche Anhörung: 27.07.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 **per E-Mail** 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

(Word 155,50 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 **06.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Abemaciclib - 2020-03-15-D-531*). 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 beigelegt 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 27.07.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/535/>

15.06.2020 - Seite 4 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2 Verfahren vom 01.11.2018 (Verfahren abgeschlossen))

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.07.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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	06.07.2020
Pfizer Pharma GmbH	01.07.2020
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	06.07.2020
Roche Pharma AG	06.07.2020
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	06.07.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2020
DGHO	06.07.2020
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	06.07.2020
Novartis Pharma GmbH	06.07.2020

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						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Shekarriz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stoffregen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schymura, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Runkel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kluge, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
DGS						
Hartkopf, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Roche Pharma AG						
Dannemann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janke, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Menzler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Friccius, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO						
Lüftner, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	nein	ja	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DGGG						
Schmidt, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Novartis Pharma GmbH						
Bachhuber, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Denzer-Lippmann, Fr. Dr.	ja	ja	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	06.07.2020
Stellungnahm zu	Abemaciclib (Verzenios), 2020-03-15-D-531
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.6.2020 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®).</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Abemaciclib (Verzenios®) (1) nehmen wir nachfolgend zu der Nutzenbewertungen des IQWiG und dem IQWiG-Bericht Nr. 927 (2) zu unserem am 12.3.2020 eingereichten Nutzendossier Stellung.</p> <p><u>Einleitung:</u> Abemaciclib (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 (1).</p> <p><u>Grundlage der erneuten Nutzenbewertung:</u> Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Befristung des Beschlusses durch den G-BA für das Anwendungsgebiet (AWG) - Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (MONARCH-2-Studie) bis zum 15.03.2020 für die folgenden Patientengruppen:</p> <p>A1) postmenopausale Patientinnen ohne initiale endokrine Therapie (Erstlinie),</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B1) postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) sowie</p> <p>B2) prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) (3, 4).</p> <p>Diese Teilindikationen waren im Rahmen der vorliegenden Neubewertung mit dem finalen Datenschnitt der MONARCH-2-Studie zum Gesamtüberleben Gegenstand des vorliegenden Dossiers (5, 6).</p> <p><u>Zusammenfassung zum Zusatznutzen (ZN) von Abemaciclib+Fulvestrant</u></p> <p>Der finale Datenschnitt der MONARCH-2-Studie zeigte für die Intention to treat (ITT)-Population insgesamt einen statistisch signifikanten Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit einer Verlängerung des medianen Überlebens um 9,4 Monate (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,757 [0,606;0,945], p=0,0137). Ebenfalls zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gemäß Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,773 [0,609;0,980], p=0,032), der sich in einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate niederschlägt (5).</p> <p>Da der G-BA eine Aufteilung in die oben genannten Patientengruppen (A1, B1 und B2) für die Nutzenbewertung als erforderlich ansieht, liefert Lilly mit seinem Dossier zusätzliche Analysen zu diesen Patientengruppen.</p> <p>Dabei zeigt sich in den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei den postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) mit Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant, was sich in</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 14,0 Monate niederschlägt (HR [95%-KI]: 0,667 [0,455;0,977], p=0,0365). Auch in den anderen beiden Patientengruppen A1 und B2 zeigt sich ein numerischer Vorteil im Gesamtüberleben (A1: HR 0,819 [0,608;1,102], B2: HR 0,546 [0,206;1,445]) (6).</p> <p>Bei allen drei Patientengruppen erfolgte die Einleitung einer Chemotherapie im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm deutlich später als unter Fulvestrant: A1: HR [95%-KI] 0,730 (0,562, 0,947) p=0,0175), B1: HR [95%-KI] 0,497 (0,356, 0,694) p=<.001; B2: HR [95%-KI] 0,271 (0,122, 0,601) p=<.001 (6). Auch für zahlreiche krankheitsbedingte Symptome (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-QLQ-C30, QLQ-BR23)), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ergaben sich statistisch signifikante Vorteile unter Abemaciclib+Fulvestrant. Diese wurden vom IQWiG teilweise nicht berücksichtigt.</p> <p>Hinsichtlich der Verträglichkeit liegen in den Endpunkten „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ signifikante Nachteile von Abemaciclib+Fulvestrant vor. Den Unterschieden liegen maßgeblich Veränderungen bei Laborwerten (v. a. Neutropenien) und Diarrhö zugrunde.</p> <p>Die signifikant positiven Effekte von Abemaciclib in allen Patientengruppen in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS) und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ (TTNC) werden vom IQWiG nicht in der Bewertung berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lilly ist vom ZN von Abemaciclib überzeugt, da Abemaciclib über alle Teilpopulationen hinweg gleiche positive Ergebnisse zeigt, die durch die starken Ergebnisse der ITT-Population unterstützt werden. Es zeigt sich:</p> <ul style="list-style-type: none">- Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der<ol style="list-style-type: none">1. Gesamtpopulation (ITT),2. Patientengruppe „Postmenopausale Patientinnen“ (Gesamt),3. Patientengruppe „Postmenopausale Patientinnen nach vorangegangener endokriner Therapie“ (B1, Zweitlinie)),- Verzögerung der Krankheitsprogression,- Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie, sowie- eine Verbesserung der Lebensqualität, der Symptomatik und des Gesundheitszustandes. <p>Entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV hat Lilly im Dossier deshalb das Ausmaß des ZN als „beträchtlich“ für alle Patientengruppen eingestuft.</p> <p><u>Zusammenfassung der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p>Das IQWiG ermittelt für postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (A1), einen Anhaltspunkt (AHP) für einen geringeren Nutzen, für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (B1), einen Hinweis auf einen geringen ZN, sowie für prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (B2), einen AHP für einen geringeren Nutzen (2).</p> <p>Das IQWiG erkennt damit den bedeutsamen ZN für die Population B1 an, stuft aber den ZN in allen Patientengruppen anhand einer Abwägungsentscheidung zahlreicher positiver Effekte (z. B.</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberleben, Lebensqualität, Symptome) gegen unerwünschte Ereignisse (UE) herab.</p> <p>Lilly teilt diese Bewertung des IQWiG nicht und wird auf folgende Aspekte der Nutzenbewertung eingehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IQWiG-Bewertung erfolgt anhand einer Abwägungsentscheidung unter Nichtberücksichtigung positiver Effekte im Gesamtüberleben der Gesamtpopulation der MONARCH-2-Studie sowie in den Teilpopulationen von Lebensqualität, Symptomen und Gesundheitszustand gegenüber unerwünschten Ereignissen (UE) 2. Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib bei patientenrelevanten Endpunkten wie die Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie (TTNC) sowie PFS in den Teilpopulationen 3. Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib beim Gesundheitszustand (gemessen anhand des validierten und bereits in der Nutzenbewertung akzeptierten Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D)) in den Teilpopulationen 4. Relevanz der MONARCHplus-Studie 5. Patientenzahl der Teilpopulation B1 	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

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>1. IQWiG-Bewertung anhand einer Abwägungsentscheidung unter Nichtberücksichtigung positiver Effekte im Gesamtüberleben der Gesamtpopulation der MONARCH-2-Studie sowie in den Teilpopulationen von Lebensqualität, Symptomen und Gesundheitszustand gegenüber UE</p> <p>IQWiG-Bewertung</p> <p>Das IQWiG leitet für die Teilpopulationen (Fragestellungen) A1 und B2 einen AHP für einen geringeren Nutzen ab.</p> <p>Diese Bewertungen entstehen, weil das IQWiG gemäß den rein formalen Vorgaben ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulationen A1, B1 und B2, nicht jedoch die signifikant positiven Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Gesamtstudie der MONARCH-2, berücksichtigt.</p> <p>Zudem entsteht durch die Nicht-Akzeptanz mehrerer Endpunkte eine überproportionalen Gewichtung der UE (2).</p> <p>Des Weiteren würden nach der Analyse durch das IQWiG, Ereigniszeitanalysen fehlen, die für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erforderlich seien und der pU für die häufigen UEs (inklusive der aufgrund ihrer besonderen Bedeutung ausgewählten spezifischen UEs Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3 und Diarrhö CTCAE-Grad ≥ 3) auch dieses Mal nur Informationen zu Patientinnen mit Ereignis vorlegen (2).</p>	<p><u>Gesamtbewertung der Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation a1 liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant feststellen. Für die Symptomatik lassen sich insgesamt sowohl Vorteile in den Endpunkten Übelkeit / Erbrechen, Obstipation, Armsymptome und Brustsymptome als auch ein Nachteil für den Endpunkt Diarrhö für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.</p> <p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil vor.</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>Stellungnahme von Lilly</p> <p>Der vom IQWiG postulierte „geringere Nutzen“ ist aus Lilly's Sicht aus mehreren Gründen nicht adäquat:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) In die Bewertung sollten die klinisch bedeutsamen und signifikanten Vorteile unter Abemaciclib im Gesamtüberleben der Gesamt (ITT)-Population mit einbezogen werden. Die reine Konzentration auf einzelne Subpopulationen ohne Erwähnung der Gesamtgruppe (ITT) erscheint nicht adäquat und dem Studiendesign gerecht. Zudem ist festzuhalten, dass sich über alle Teilpopulationen eine konsistente Effektrichtung zeigt. b) Zahlreiche signifikant positive Endpunkte - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TTNC, einschließlich der Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie), Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesundheitszustand, Symptome und Lebensqualität wurden nicht (ausreichend) berücksichtigt. Dieses ist insbesondere bedauerlich, da es sich hier um besondere patientenrelevante und klinisch bedeutsame Endpunkte handelt. c) Angesichts der Schwere der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs ist eine Herabstufung des ZN alleine aufgrund von UE nicht sachgerecht. 	<p>In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.</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), Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 3, jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung des Vorteils in der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+ und HER2-fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>Zu a)</p> <p>Die Studie MONARCH-2 umfasst die drei Teilpopulationen A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrinbasierte Therapie), B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) sowie B2 (prä-/perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).</p> <p>Da die Nutzenbewertung eine getrennte Bewertung der Teilpopulationen erforderlich macht, hat Lilly dementsprechend für alle Endpunkte die Ergebnisse der Teilpopulationen A1, B1 und B2 dargestellt.</p> <p>Aus Sicht von Lilly ist eine Bewertung basierend auf dem Gesamtüberleben, die ausschließlich auf die Teilpopulationen der Gesamtstudie (A1, B1, B2) abstellt, nicht sachgerecht, weil in der Gesamtschau signifikante Effekte, die in einer Studie mit fachgerechter statistischer Planung von Patientenzahlen erhoben wurden und die durch die Aufteilung in Teilpopulationen zwangsläufig statistische Power einbüßt, außer Acht gelassen werden. Insbesondere für die Abwägung von positiven Wirkungen im Verhältnis zur Verträglichkeit sollte eine Betrachtung der präspezifizierten Gesamtpopulation vorgenommen werden.</p> <p>Dies erscheint auch vor dem Hintergrund folgender Punkte methodisch adäquat:</p>	<p>endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.</p> <p><u>Gesamtbewertung zur Patientenpopulation b2)</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation b2 liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik, Schmerz und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.</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 des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und</p>

Stellungnehmer: Lilly

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"> • der Studienkomparator Fulvestrant ist gemäß G-BA für alle drei Teilpopulationen zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Aussagen zum ZN gegenüber der zVT sind damit auch bei einer Bewertung auf Basis der Gesamtpopulation uneingeschränkt möglich. • die Lage und Richtung der Effektschätzer zwischen den Teilpopulationen sowie der Gesamtpopulation waren konsistent. Hinweise auf heterogene Behandlungseffekte liegen somit nicht vor. <p>Die Daten der MONARCH-2-Studie zum Gesamtüberleben sind bedeutsam und zeigen einen signifikanten, klinisch relevanten Zugewinn im medianen Gesamtüberleben bei allen Patientinnen der MONARCH-2-Studie (ITT-Population) von 9,4 Monaten (46,72 vs. 37,25 Monate) (HR [95%-KI]: 0,757 [0,606;0,945], p=0,0137) (6).</p> <p>Auch postmenopausale Frauen insgesamt (präspezifizierte Analyse gemäß Studienprotokoll) leben mit 43,56 Monaten vs. 35,93 Monaten signifikant länger HR [95%-KI] 0,773 [0,609;0,980], p=0,032.</p> <p>Dies ist konform zu den Ergebnissen der Teilpopulation B1 (postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie), für die ein signifikanter Zugewinn im medianen Überleben um 14 Monate unter Abemaciclib gezeigt werden konnte HR [95%-KI]: 0,667 [0,455;0,977], p=0,0365) (6).</p>	<p>Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 3, jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen mit HR+ und HER2-fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Lilly

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 ist konform zu den numerischen Vorteilen im Gesamtüberleben in den Populationen A1 und B2 (6). Dabei liegt eine konsistente Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den Teilpopulationen A1, B1 und B2 sowie der Gesamtpopulation für das Gesamtüberleben vor (Vergleich Tabelle-1-9-Modul 1 (5)).</p> <p>HR [95%-KI] für das Gesamtüberleben: Gesamtpopulation (ITT): HR 0,757 [0,606;0,945] B2: HR 0,546 [0,206;1,445] A1: HR 0,819 [0,608;1,102] B1: HR 0,667 [0,455;0,977] (5)</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Konstellation und der Konsistenz der Effektrichtung zwischen den hier vorliegenden Teilpopulationen A1, B1 und B2 bzw. der Gesamtpopulation, können die Effekte der Gesamt (ITT)-Population zum Gesamtüberleben auf die Teilpopulationen übertragen werden.</p> <p>Diese Praxis wird auch im Falle der Nutzenbewertung von Ribociclib-Fulvestrant durch das IQWiG angewendet und es werden für die vorliegende spezifischen Datenkonstellation zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der Gesamtabwägung auch für die Teilpopulation (B1) berücksichtigt (7):</p>	

Stellungnehmer: Lilly

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>Das IQWiG argumentiert in diesem Fall: „Bei alleiniger Betrachtung der Ergebnisse der Teilpopulation würde sich hieraus in der Abwägung zunächst ein geringerer Nutzen von Ribociclib+Fulvestrant gegenüber Fulvestrant ergeben. Allerdings werden in der hier vorliegenden spezifischen Datenkonstellation zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ribociclib+Fulvestrant“ (7).</p> <p>Somit sprechen diese Argumente dafür, dass der Einbezug der Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation für die Gesamtbewertung von Abemaciclib in allen Patientengruppen sinnvoll ist und die Ergebnissicherheit erhöht. Aus diesem Grund ist eine Herabstufung des ZN für die Teilpopulationen A1 und B2 durch das IQWiG nicht sachgerecht.</p> <p>Zu b)</p> <p>Die im Dossier eingereichten Analysen zeigen weitere signifikante patientenrelevante Vorteile unter Abemaciclib+Fulvestrant, die nicht (ausreichend) bei der Abwägungsentscheidung berücksichtigt wurden.</p> <p>In der Teilpopulation A1 (postmenopausale Patientinnen ohne initiale endokrine Therapie (Erstlinie)) zeigten sich folgende signifikante Vorteile unter Abemaciclib+Fulvestrant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie 	<p>Zu b)</p> <p><u>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (betrifft die Patientenpopulationen: a1, b1 und b2)</u></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p>

Stellungnehmer: Lilly

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"> - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie - Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> o Armsymptome o Brustsymptome o Übelkeit und Erbrechen o Verstopfung - Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> o Soziale Funktion - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) - PFS <p>In Teilpopulation B2 (prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie) zeigen sich folgende Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatik (Verstopfung) - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie - Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie - PFS <p>Das mediane Überleben wurde aufgrund der relativ geringen Anzahl an Ereignissen (8 Todesfälle von insgesamt 26 Patientinnen) im Abemaciclib-Arm nicht erreicht (6).</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 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>

Stellungnehmer: Lilly

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>In der Teilpopulation B1 (postmenopausale Patientinnen nach vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie)) zeigen sich folgende Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben - Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie - Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie - Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> o Übelkeit und Erbrechen o Schmerz - Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> o Emotionale Funktion o Körperliche Funktion - PFS <p>Die zahlreichen positiven Effekte zugunsten von Abemaciclib in Bezug auf die Symptomatik und Lebensqualität (gemessen mittels EORTC-QLQ-C30), sollten angemessen herangezogen werden. Zudem sollten die Ergebnisse der Endpunkte TTNC, PFS in der Abwägungsentscheidung angemessen dargestellt und zur Bewertung herangezogen werden.</p> <p>Wenn die Folgetherapie eine Chemotherapie darstellt, welches nach endokrinbasierter Therapie meist der Fall ist, werden die</p>	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS) (betrifft die Patientenpopulationen: a1, b1 und b2)</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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> <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 der Studie MONARCH-2 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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>Patientinnen mit den klassischen Nebenwirkungen (NW, Haarausfall, Mukositis, Stomatitis, Anämie, Parästhesien, etc.) einer Chemotherapie konfrontiert, welche nachvollziehbar zu einem deutlichen Verlust der Lebensqualität führen. Dementsprechend ist auch die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie ein patientenrelevanter und klinisch bedeutsamer Endpunkt.</p> <p>In Anbetracht dieser positiven Effekte ergibt sich für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant ein beträchtlicher ZN für die Patientengruppen A1, B1 und B2.</p> <p>Zu c)</p> <p>Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, SUE und Abbruch wegen UE liegen in Abhängigkeit der Population teilweise statistisch signifikante Nachteile von Abemaciclib+Fulvestrant vor.</p> <p>Zusätzlich zu den Hauptkategorien von UE, schwerwiegenden UE (SUE), UE CTCAE-Grad ≥ 3 und Therapieabbrüchen wurden im Nutzendossier häufige UE dargestellt. Es wurden dabei grundsätzlich sämtliche Inzidenzen zu UE, SUE und CTCAE-Grad ≥ 3 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) im Dossier dargestellt.</p> <p>Für die Hauptkategorien wurde im Dossier ein Schaden abgeleitet. Eine weitere oder zusätzliche Ableitung eines ZN oder Schadens aus den</p>	<p>Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>speziellen einzelnen UE würde in keiner Änderung des grundsätzlich aus den UE resultierenden Sachverhaltes resultieren.</p> <p>Der neue im aktuellen Dossier zugrunde liegende Datenschnitt der MONARCH-2-Studie resultierte zudem in keiner Änderung der Häufigkeit dieser UE.</p> <p>Die beobachteten Unterschiede auf Ebene der Gesamtraten wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt.</p> <p>Es bleibt diesbezüglich unklar, warum das IQWiG in seiner Bewertung speziell die Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) hervorhebt. Neutropenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patientinnen nicht direkt wahrnehmbar und gehen in der Regel nicht mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einher; es handelt sich somit nicht um ein für die Patientin spürbares UE, insbesondere da die Inzidenz von febrilen Neutropenien – die eigentliche Gefährdung bei einer Neutropenie, die insbesondere bei Chemotherapie auftritt - unter Abemaciclib unverändert gering ist (6 Patientinnen in der MONARCH-2-Studie) (8).</p> <p>Bei den Neutropenien handelt es sich um transiente Ereignisse. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 29 bis 33 Tage, die mediane Zeit bis zur Erholung betrug 11 bis 15 Tage (1).</p>	<p><u>Lebensqualität (betrifft: Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und – BR23 erhoben.</p> <p>Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (definiert als Reduktion des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus).</p> <p>Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p>In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich somit ein Vorteil in nur einer Skala feststellen.</p> <p><u>Gesamtbewertung (betrifft: Patientenpopulation a1)</u></p> <p>In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant feststellen. Für die Symptomatik lassen sich insgesamt sowohl Vorteile in den Endpunkten Übelkeit / Erbrechen, Obstipation, Armsymptome und Brustsymptome als auch ein Nachteil für den</p>

Stellungnehmer: Lilly

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 Diarrhö war das am häufigsten berichtete UE (ca. 87% alle Grade, 14,5% CTCAE Grad 3, MONARCH-2-ITT) (8). In der Regel ist die Diarrhö gut behandelbar und tritt am häufigsten während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib auf.</p> <p>Über verschiedene Studien hinweg betrug die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten Diarrhö-Ereignisses unter Abemaciclib+endokriner Therapie etwa 6 bis 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 9 bis 12 Tage (Grad 2) bzw. 6 bis 8 Tage (Grad 3) (1).</p> <p>Zudem zeigt sich in der Patientenpräferenzstudie, dass UEs (einschließlich Diarrhö) bei einer multidimensionalen Entscheidungsfindung, vor der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs stehen, eine untergeordnete Rolle spielen (9).</p> <p>Die Daten der MONARCH-2-Studie zeigen, dass die UE im Vergleich zu einer Behandlung mit Fulvestrant allein nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führten. Im Gegenteil, es zeigten sich sogar signifikante Vorteile in einigen Skalen der Lebensqualität und Symptomatik unter Abemaciclib im Vergleich zu Fulvestrant allein. Auch der Gesundheitszustand (gemessen anhand des EQ-5D-VAS) zeigte einen signifikanten Vorteil unter Abemaciclib+Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinie (A1).</p> <p>In der Gesamtschau müssen die UE zwar betrachtet werden, können aber überwiegend als transient und durch Dosisreduktion</p>	<p>Endpunkt Diarrhö für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.</p> <p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.</p> <p><u>Gesamtbewertung (betrifft: Patientenpopulation b1)</u> ...“ In der Kategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen und Schmerzen jeweils statistisch signifikante und bedeutsame Vorteile zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Insgesamt wird für die Endpunktkategorie Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller Endpunkte der Kategorie ein Vorteil festgestellt.</p> <p>Aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Abemaciclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo und Fulvestrant für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand,</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>behandelbar eingestuft werden und rechtfertigen daher keine Herabstufung des Ausmaßes des ZN.</p> <p>Fazit:</p> <p>Wie bereits zuvor erwähnt, wurde eine Aufteilung der MONARCH-2-Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung notwendig. Um die Ergebnisse in den durch die Teilung entstehenden kleineren Patientenpopulationen adäquat bewerten zu können, sollten die Ergebnisse der ITT-Population zusätzlich in die Betrachtung einbezogen werden. Nur so kann eine aussagekräftige Schlussfolgerung der Gesamtevidenz ermöglicht werden.</p> <p>Unter Einbezug der in den Teilpopulationen nachgewiesenen zahlreichen Vorteile bezüglich Gesamtüberleben, TTNC, der Zeit bis zur nächsten Therapielinie, PFS, Symptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität sowie der statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens in der ITT-Population (entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG in der Nutzenbewertung von Ribociclib) kann für die Populationen A1, B1 und B2 jeweils ein beträchtlicher ZN abgeleitet werden.</p> <p>Die Ergebnisse zu den UE wurden transparent und ausführlich im Dossier dargestellt. In der Gesamtschau sind die UEs zu beachten sind aber überwiegend transient und behandelbar und rechtfertigen daher</p>	<p>emotionale und körperliche Funktion wird für die Endpunktkategorie Lebensqualität insgesamt ein bedeutsamer Vorteil abgeleitet.“...</p> <p><u>Symptomatik (betrifft: Patientenpopulation b2)</u></p> <p>Für die Endpunkte Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen Behandlung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings ist jeweils das Ausmaß des Effekts gering bei zudem insgesamt wenigen Ereignissen, weshalb allein hierauf basierend kein Vorteil in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik abgeleitet werden kann.</p> <p><u>Gesamtbewertung (betrifft: Patientenpopulation b2)</u></p> <p>...“ Für die Endpunktkategorie Morbidität sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.“...</p>

Stellungnehmer: Lilly

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)
	keine Herabstufung des Ausmaßes des ZN. Die Ableitung eines geringeren Nutzen durch das IQWiG steht zudem im Widerspruch zum Bericht der EMA, die für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat (10).	<p>Zu c)</p> <p><u>Spezifische UE (betrifft Patientenpopulatione a1, b1 und b2):</u></p> <p>Da keine Ereigniszeitanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, die für eine adäquate Bewertung der spezifischen UE notwendig wären, können lediglich zur Verfügung gestellten Informationen zur Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis und daraus jeweils berechnete Patientenanteile herangezogen werden. Für die spezifischen UE Neutropenie und Diarrhoe, jeweils mit CTCAE-Grad ≥ 3, ergeben sich jeweils deutlich höhere Patientenanteile in der Behandlungsgruppe Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu den Patientenanteilen in der Kontrollgruppe Fulvestrant und Placebo.</p> <p><u>Aus den jeweiligen Gesamtbewertungen:</u></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</p> <p><u>Patientenpopulation a1):</u></p> <p>schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3),</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>Therapieabbrüche wegen UE <u>Patientenpopulation b1):</u> schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UE <u>Patientenpopulation b2):</u> schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 3, jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>2. Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib bei patientenrelevanten Endpunkten</p> <p>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TTNC)</p> <p>Der Endpunkt TTNC wurde vom IQWiG in Vergangenheit als nicht patientenrelevant bewertet und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht in die Bewertung des ZN einbezogen.</p> <p>Stellungnahme von Lilly</p> <p>Aus der Sicht von Lilly ist der Endpunkt TTNC insbesondere bei Patientinnen, die sich wie in der Studie MONARCH-2 in einer frühen Phase des Verlaufs der metastasierten Brustkrebserkrankung befinden, deshalb patientenrelevant, weil die zytostatische Therapie die Patientinnen mit deutlich stärkeren myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten NW, wie z. B. Neurotoxizität, Stomatitis, Alopezie und Kardiotoxizität, belastet. Die Initiierung einer Chemotherapie bedeutet für die Patientinnen den Übergang in ein deutlich fortgeschritteneres und lebensbedrohlicheres Krankheitsstadium.</p> <p>Auch zu berücksichtigen ist, dass Patientinnen und Patienten das Fatigue-Syndrom und Parästhesien durch Neurotoxizität als besonders relevant und einschränkend beurteilen. Diese klinisch bedeutsamen NW sind mit Chemotherapien, aber nicht mit endokrinbasierten Therapien direkt assoziiert.</p>	<p><i>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</i></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde 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 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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA geäußert, dass die unter Abemaciclib aufgetretenen UE (v. a. Neutropenien) potenziell zur Verzögerung einer Chemotherapie im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm beigetragen haben könnten.</p> <p>Aus Sicht von Lilly ist ein maßgeblicher Einfluss einer kurz andauernden und reversiblen Neutropenie auf Folgetherapien, wie eine Chemotherapie, unwahrscheinlich, da in der MONARCH-2 das Auftreten einer Neutropenie mehrere Monate vor dem Einsatz einer Chemotherapie stattgefunden hat. Die mediane Dauer der vom IQWiG genannten Neutropenien CTCAE-Grad 3 oder 4 unter der Therapie mit Abemaciclib + endokrine Therapie betrug 11 bis 15 Tage, die Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 29 bis 33 Tage (1). Die mediane Zeit bis zum Einsatz der ersten nachfolgenden Chemotherapie betrug hingegen ca. 50,24 (B2), 25,81 (A1) bzw. 21,07 Monate (B1) unter Abemaciclib+Fulvestrant (6).</p> <p>Eine statistisch signifikante Verlängerung für TTNC zeigt sich für die Kombination Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant in den AWG B2, A1 sowie B1:</p> <p>B2: HR 0,271 [0,122;0,601], 0,0006, median 50,24 vs. 17,46 Monate A1: HR 0,730 [0,562;0,947], 0,0175, median 25,81 vs. 22,13 Monate B1: HR 0,497 [0,356;0,694], <0,0001, median 21,07 vs. 10,52 Monate (6)</p>	<p>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><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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> <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 der Studie MONARCH-2 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</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>Des Weiteren bestätigen Sensitivitätsanalysen (Modul 4B, Tabelle 4-32) der MONARCH-2-Studie für die relevanten Teilpopulationen, dass Abemaciclib, unabhängig von der Art der nachfolgenden Therapie, zu einer Verzögerung führt. So zeigten sich ebenfalls signifikante Vorteile für Abemaciclib bei der „Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden endokrinen Therapie“. Das unterstützt die Aussage, dass die Vorteile der Verzögerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht mit Nachteilen im Sinne einer früheren endokrinen oder jeglicher Therapie einhergehen.</p> <p>Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie</p> <p>Gerade bei Erkrankungen mit mehreren nachfolgenden heterogenen Behandlungslinien (so auch beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs) liefert der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf die Wirksamkeit einer bestimmten Therapie häufig kein eindeutig interpretierbares Bild. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt die Verwendung des Endpunkts Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie (11). Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da das Hinauszögern eines Therapieendes bzw. einer weiteren folgenden Therapielinie mit einer längeren symptom- und progressionsfreien Zeit einhergeht (6).</p> <p>B2: HR 0,410 [0,193;0,873], 0,0167</p>	<p>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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Armsymptome, Brustsymptome und Diarrhoe (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede allein in dem Endpunkt soziale Funktion.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>A1: HR 0,750 [0,581;0,969], 0,0272 B1: HR 0,560 [0,402;0,779], 0,0005 (5)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>IQWiG-Bewertung</p> <p>Das IQWiG schließt wie in der Vergangenheit (wegen fehlender Patientenrelevanz) den Endpunkt PFS – im vorliegenden Fall allerdings ohne nähere Begründung- nicht in seine Bewertung ein.</p> <p>Stellungnahme von Lilly</p> <p>Entgegen der in der Vergangenheit geäußerten Auffassung des IQWiG handelt sich beim Endpunkt PFS beim metastasierten Brustkrebs um einen patientenrelevanten Endpunkt, da eine Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und Lebensqualität assoziiert ist (12, 13). Das verlängerte PFS unter Abemaciclib war in der MONARCH-2-Studie bzw. in den jeweiligen Teilpopulationen mit einem Vorteil hinsichtlich der Symptomatik und Lebensqualität verbunden. So zeigten sich in zahlreichen Subskalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen / metastasierten Mammakarzinom hat eine Krankheitsprogression in der klinischen Versorgung unmittelbare</p>	<p>Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>Konsequenzen im Sinne von zwingenden Maßnahmen, die ergriffen werden müssten, wie z. B. eine Umstellung der Therapie mit neuen NW, Veränderung des Lebensrhythmus und Ängsten der Patientin um die Wirksamkeit, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und somit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität entgegenzuwirken. Zudem geht aus den vorliegenden Daten der MONARCH-2 (ITT) wie auch für die Teilpopulation B1 hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens einhergeht.</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 (9). Dieses ist nachvollziehbar, da jeder Progress nachweislich zu einer Reduktion der Lebensqualität, Angst und Depression führt.</p> <p>Mit der Patientenpräferenzstudie bei Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs konnte eindeutig gezeigt werden, dass PFS aus Patientensicht ein bedeutsamer patientenrelevanter Endpunkt ist und dieser entsprechend berücksichtigt werden muss.</p>	

Stellungnehmer: Lilly

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>Eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS zeigt sich für die Kombination Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant in den AWG B2, A1 sowie B2:</p> <p>B2: HR 0,372 [0,181;0,766], 0,0055 A1: HR 0,596 [0,467;0,761], <0,0001 B1: HR 0,476 [0,344;0,659], <0,0001 (5)</p> <p>Fazit: Zusammenfassend sollten die Endpunkte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie sowie PFS aufgrund ihrer Patientenrelevanz Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden.</p>	
<p>S. 8 ff S. 39 ff</p>	<p>3. Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS)</p> <p>IQWiG-Bewertung:</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass der ZN nicht nachgewiesen ist, da keine verwertbaren Daten für die Populationen vorgelegt wurden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung sollten abweichend vom pU die Ergebnisse der primär geplanten Auswertungen über MMRM</p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Analysen von Mittelwertunterschieden wurden nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>herangezogen werden. Hierzu wären vom pU jedoch keine Daten vorgelegt worden.</p> <p><i>„Der pU legt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 beziehungsweise ≥ 10 Punkte vor. Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Um die Validität des kleinsten relevanten Unterschieds (Minimal important Difference [MID]) von 7 bzw. 10 Punkten zu belegen, verweist der pU auf die Arbeit von Pickard (14). Diese Arbeit ist allerdings nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D-5L VAS zu zeigen. Die vom pU verwendeten MIDs werden daher nicht herangezogen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in Anhang B.1 (Tabelle 37) dargestellt“ (2).</i></p> <p>Stellungnahme von Lilly</p> <p>Insgesamt sind auf Basis der vom G-BA akzeptierten bzw. angewandten Praxis die Ergebnisse zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Für den EQ-5D-VAS zeigte sich bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ein signifikanter Vorteil unter Abemaciclib+Fulvestrant in der Teilpopulation A1</p> <p>HR [95%-KI] EQ-5D VAS 7 Punkte: 0,580 [0,398;0,845], 0,004</p>	<p>Die Responderanalysen wurden vom IQWiG nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.</p> <p>In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte war in der Abemaciclib-</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>EQ-5D VAS 10 Punkte: 0,581 [0,395;0,853], 0,005 (5)</p> <p>Bei der Verwendung von MMRM-Analysen ist zum einen die klinische Relevanz eines Endpunktes schwer beurteilbar, da hierbei lediglich auf ein allgemeines statistisches Maß ohne skalenspezifische Irrelevanzschwelle zurückgegriffen wird.</p> <p>Zudem ist eine Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität und Symptomatik gerade im palliativen Setting aussagekräftiger, da bei einem Beobachtungszeitraum von über 2 Jahren Schwankungen bei der Messung zu erwarten sind. Um den Einfluss einer 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>Der G-BA beschreibt in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch (2017) den EQ5D-VAS jedoch als valides und patientenrelevantes Instrument. Als angemessene MID werden in der Validierungsstudie je nach Ankerinstrument 7 und 12 Punkte als angemessen betrachtet. Es</p>	<p>Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe jeweils statistisch signifikant verlängert.</p> <p><u>Patientenpopulation a1)</u> Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands ein Vorteil vor.</p> <p><u>Patientenpopulation b1)</u> Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands kein Vorteil vor.</p> <p><u>Patientenpopulation b2)</u> Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands kein Vorteil vor.</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>wird empfohlen neben der MID eine Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 oder 12 vorzunehmen (15).</p> <p>Dieser Operationalisierung mit der Darstellung einer MID 7 und 10 wurde auch im aktuellen Nutzendossier von Abemaciclib gefolgt.</p> <p>In den Tragenden Gründen zum initialen Abemaciclib-Beschluss verweist der G-BA darauf, dass vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, diese vom G-BA trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen wird (16).</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen des EQ-5D-VAS zeigen für die Population A1 (postmenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie) der MONARCH-2 mit dieser validen Auswertung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Abemaciclib+Fulvestrant-Armes.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die vorgelegten Analysen zum Gesundheitszustand ergeben, dass auf Basis der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise für die Kombination</p>	

Stellungnehmer: Lilly

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>mit Fulvestrant ein signifikanter Vorteil im Abemaciclib-Arm bei postmenopausalen Patientinnen (A1) vorliegt.</p> <p>Die Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte, 10 Punkte) bzw. die entsprechenden Ergebnisse sind dabei zur Ableitung des ZN zu berücksichtigen. Diese resultieren für die Population A1 in einem Hinweis auf einen beträchtlichen ZN (6).</p>	
S. 5 ff.	<p>4. Relevanz der MONARCHplus-Studie</p> <p>IQWiG-Bewertung</p> <p>Abweichend vom pU werden vom IQWiG für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 zusätzlich auch jeweils eine Kohorte der Studie MONARCHplus als relevant erachtet. Ergebnisse der MONARCHplus-Studie basierend auf den genannten Teilpopulationen A1 und B1 liegen jedoch nicht vor.</p> <p>Vom IQWiG werden die Verfügung stehenden Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONARCHplus dahin gehend betrachtet, ob sie die Ergebnisse der Studie MONARCH-2 unterstützen oder infrage stellen (2).</p> <p>Stellungnahme von Lilly</p> <p>Die z. Z. verfügbaren Studienunterlagen zur MONARCHplus-Studie waren vollständig in Modul 5 des Nutzendossiers beigefügt.</p>	<p>Evidenzgrundlage:</p> <p><u>Studie MONARCH plus</u></p> <p>Bei der Studie MONARCH plus handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+Placebo) verglichen wird. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren.</p> <p>Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B (Abemaciclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant) der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Studie enthält Patientinnen, die entweder für die Fragestellung A1 oder für die Fragestellung B1 relevant sind. Es ist unklar, wie sich die</p>

Stellungnehmer: Lilly

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 MONARCHplus-Studie wurde initiiert, um eine Zulassung in China zu erhalten.</p> <p>In der MONARCHplus-Studie wird die Kombination von Abemaciclib mit einer endokrinen Therapie bei größtenteils chinesischen Patientinnen mit HR+/HER2-negativen metastasierten Brustkrebs untersucht. Sie ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit postmenopausalen Frauen mit endokrin sensitivem (Kohorte A) oder endokrin resistentem (Kohorte B) HR+/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs. In Kohorte A erhielten die Patienten Abemaciclib (150 mg, Q12h) oder Placebo + Nicht-steroidaler Aromatasehemmer (NSAI, Anastrozol oder Letrozol) als Erstlinien-Therapie. Die Kohorte B untersucht die Kombination von Abemaciclib/Placebo+Fulvestrant nach Progression nach einer endokrinen Therapie (17).</p> <p>Diese Kohorte B umfasst insgesamt 157 Patientinnen (104 vs. 53 Patienten) und zeigte bei einer präspezifizierten Interims-Analyse ein medianes PFS für den Kombinationsarm von 11,47 Monaten versus 5,59 Monaten für die Fulvestrant-Monotherapie (HR 0,376 (0,240, 0,588, p<.0001)) (17).</p> <p>Insgesamt ist die Studie aus folgenden Gründen für Nutzenbewertung ungeeignet:</p>	<p>eingeschlossenen Patientinnen auf die beiden Teilpopulationen verteilen. Getrennte Auswertungen liegen nicht vor.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Bei der MONARCH plus-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher sind die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 29.03.2019 verfügbar. Das Studienende und damit auch die finale Auswertung der Studie sind für November 2020 geplant.</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie MONARCH plus, schließt diese jedoch nicht in den bewertungsrelevanten Studienpool mit ein. Dementsprechend liegen in Modul 4 des Dossiers für die Studie MONARCH plus keine Auswertungen vor. Der entsprechende Studienbericht wurde vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich im Modul 5 hinterlegt, dieser enthält jedoch keine differenzierenden Auswertungen für die Teilpopulationen a1 und b1, welche für die vorliegende Bewertung erforderlich sind.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss der Studie MONARCH plus damit, dass es sich um eine laufende Studie handelt, für die noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien und dass die Daten dieser Studie mit nahezu ausschließlich asiatischen Patientinnen keine zusätzlich relevante Evidenz für die vorliegende</p>

Stellungnehmer: Lilly

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"> - Es handelt sich um Ergebnisse einer präspezifizierten Interims-Analyse, finale Ergebnisse liegen noch nicht vor. - Insbesondere die Daten zum Gesamtüberleben sind unreif mit nur geringen Patienten bzw. Ereigniszahlen (8 versus 9 Patienten mit Ereignis), umso mehr bei einer weiteren Aufsplittung der Population. - Die Populationen (Ethnizität) mit über 90% Asiatinnen unterscheiden sich grundlegend und lassen eine Übertragbarkeit auf den deutschen oder europäischen Kontext bezweifeln. <ul style="list-style-type: none"> o Kohorte B: von den 157 eingeschlossenen Patientinnen waren die Mehrheit Asiatinnen (141 Patientinnen [90%]), davon aus China (134 Patientinnen [85,4%]), Brasilien (15 Patientinnen [9,6%]), Indien (7 Patientinnen [4,5%]), und Südafrika (1 Patientin [0,6%]) (18) - Der G-BA hat in der Vergangenheit ausschließlich asiatische Studien infolge nicht ausreichender Übertragbarkeit in der Regel nicht für die abschließenden Beschlüsse herangezogen (19, 20). <p>Fazit Die Studienunterlagen zur MONARCHplus waren vollständig in Modul 5 enthalten.</p>	<p>Nutzenbewertung liefern würde. Das IQWiG führt hierzu in seiner Dossierbewertung aus, dass es die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers für nicht sachgerecht hält, da bereits ein erster Datenschnitt ausgewertet und veröffentlicht wurde und die Herkunft der Patientinnen per se kein Ausschlussgrund sei. Vom IQWiG wird die Studie MONARCH plus als relevant für die Nutzenbewertung in den Teilpopulationen a1 und b1 eingestuft und somit konstatiert, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Studienpool unvollständig ist. Somit wurden in die Nutzenbewertung des IQWiG sowohl die Studie MONARCH-2 als auch die Studie MONARCH plus eingeschlossen.</p> <p>Trotz der in der Dossierbewertung des IQWiG deutlich vorgetragenen Kritik an dem Ausschluss der Studie MONARCH plus hat der pharmazeutische Unternehmer auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahren keine differenzierenden Auswertungen zu den Teilpopulationen a1 und b1 aus der Studie MONARCH plus vorgelegt, die eine weitergehende Beurteilung für die vorliegende Bewertung ermöglicht hätten.</p> <p>Vom G-BA wird die Kritik des IQWiG an der Aufbereitung der vorhandenen Evidenz durch den pharmazeutischen Unternehmer im Grundsatz geteilt. Unter Berücksichtigung des Umfangs und der Aussagekraft der vorliegenden Datenlage, insbesondere der nun vorliegenden finalen Analyse zur Studie MONARCH-2, wird eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens in den Teilpopulationen</p>

Stellungnehmer: Lilly

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 Ergebnisse der MONARCHplus können nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.</p> <p>Grundsätzlich ist dem IQWiG jedoch zuzustimmen, dass die wenigen vorliegenden Daten der Gesamtpopulation die Auswertungen der Studie MONARCH-2 nicht infrage stellen.</p>	<p>a1 und b1 trotz des Fehlens entsprechender Auswertungen aus der MONARCH plus-Studie nicht für gänzlich unmöglich gehalten. Allerdings ergibt sich dadurch eine relevante Unsicherheit in der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den Teilpopulationen a1 und b1, die in die Aussagesicherheit mit eingeht.</p> <p>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</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>und</p> <p>b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:</p> <p>Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die</p>

Stellungnehmer: Lilly

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>Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.</p> <p>Aus der MONARCH plus-Studie fehlt eine Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen a1 und b1 bzw. eine für diese Teilpopulationen differenzierende Auswertung. Außerdem stehen finale Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie MONARCH plus noch aus, die für November 2020 erwartet werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie MONARCH plus in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35 a SGB V.</p> <p>Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juni 2021 als angemessen erachtet.</p> <p><u>Auflagen der Befristung:</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier die Studienergebnisse aus der finalen Auswertung zu der derzeit</p>

Stellungnehmer: Lilly

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)
		laufenden Studie MONARCH plus zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1 umfassen. Gemäß der Dossievorlage soll eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden. Für die Studie MONARCH 2 sollen die verfügbaren Ergebnisse zu dem aktuellsten Datenschnitt für das Dossier herangezogen werden...
S. 23	<p>5. Patientenzahl der Teilpopulation B1</p> <p>IQWiG-Bewertung</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Patientenzahl der Population B1 im Interventionsarm gegenüber der Erstbewertung geringfügig abweichen würde (n = 147). Eine Begründung dafür lässt sich den vorliegenden Unterlagen nicht entnehmen.</p> <p>Stellungnahme Lilly:</p> <p>Durch die Populationseinteilung basierend auf dem neuen Datenschnitt, lagen bei einzelnen Patientinnen neue oder fehlende Informationen zum Menopausenstatus oder zur Therapielinie vor, wodurch sich eine Abweichung um 3 Patientinnen im Vergleich zum ersten Datenschnitt ergibt.</p>	Die klarstellenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly

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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2020.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 927 (A20-32) 2020 [updated 15.06.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3609/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-531.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 5. Dezember 2019 [updated 25.06.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4062/2019-12-05_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) 2019 [updated 28.01.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5714/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_TrG.pdf.
5. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 1 2020.
6. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 4B 2020.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 918 (A20-22) 2020 [updated 02.06.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3567/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib_D-518.pdf.
8. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, 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.
9. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 3B 2020.
10. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report Verzenios. 2018 [updated 19.06.2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>.
11. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials: Oncology Working Party; 2012 [updated 28.04.2020. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
12. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, 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. 2018;37:154-60.

13. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200643.
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-195. Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko. 01. März. 2017.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer) 2019 [updated 16.06.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.
17. Jiang Z, Hu X, Zhang Q, Sun T, Yin Y, Li H, et al. MONARCHplus: A phase III trial of abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) or fulvestrant (F) for women with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology*. 2019;30(Supplement_5).
18. ClinicalTrials.gov. A study of abemaciclib (LY2835219) in participants with breast cancer (monarch plus): study results. 2020 [updated 18.06.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02763566>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) 2016 [updated 28.05.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/ Tipiracil 2017 [updated 28.05.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf.

Abkürzungsverzeichnis:

AHP: Anhaltspunkt

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenverordnung

AWG: Anwendungsgebiet

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event

EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur

FI: Fachinformation

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

HR: Hazard Ratio

HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv

IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ITT: Intention to treat

KI: Konfidenzintervall

MID: Minimal important difference

MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)

NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer

NW: Nebenwirkung

PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)

PT: Preferred Term

pU: pharmazeutischer Unternehmer

Q12h: Alle 12 Stunden

QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-BR23)

QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-C30)

SOC: System Organ Class

TTNC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

UE: unerwünschte Ereignisse

VAS: Visuelle Analogskala

ZN: Zusatznutzen

ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	01.07.2020
Stellungnahme zu	Abemaciclib + Fulvestrant
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

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. 51, Z. 6-7; S.75, Z. 31-32; S. 97, Z. 11-12	<p>„In der Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)</i>“ <p>Anmerkung: Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert in Modul 4, wie die Anlage II.6 zum 5. Kapitel der G-BA Verfahrensordnung vorsieht, insgesamt 10 präspezifizierte Subgruppenanalysen.¹ In seiner Dossierbewertung betrachtet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für alle drei Fragestellungen davon lediglich die Subgruppe <i>Alter</i>.²</p> <p>Das IQWiG begründet seine Auswahl nur einer Subgruppe nicht. Dies ist nicht verständlich, da gemäß Anlage II.6 die Darstellung weiterer Subgruppen gefordert ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

¹ Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenios®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3608/2020-03-12_Modul4B_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 30.06.2020]

² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), „Abemaciclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung),“ 2020.

Stellungnehmer: Pfizer

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Pfizer bittet um die Ergänzung einer Erklärung für die Auswahl der Subgruppe.	

Literaturverzeichnis

1 Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenio®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3608/2020-03-12_Modul4B_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 30.06.2020]

2 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), „Abemaciclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung),“ 2020..

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Datum	02. Juli. 2020
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des IQWiG vom 10.06.2020 „Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant)“ Stellung beziehen.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1, 2].</p> <p>National und international wird zur Behandlung des Hormonrezeptor- (HR-) positiven und Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor- (HER2-) negativen metastasierten Mammakarzinom die endokrine Behandlung als Therapie der Wahl empfohlen [1-5]. In der klinischen Routine kommen hier bei Frauen in der Postmenopause Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz [4, 5].</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nahezu alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie [6]. Eine wesentliche Ursache ist die Überaktivierung der Cyclin-Abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6), welche die Phosphorylierung des Tumorsuppressors Retinoblastom-Protein vermitteln. Dadurch wird der Übergang von der G1-Phase des Zellzyklus in die S-Phase getriggert und es kommt zur Zellzyklusprogression und Tumorproliferation [7]. CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) wirken einer Resistenzentwicklung unter endokriner Therapie entgegen und steigern die Wirksamkeit der endokrinen Therapie [8-14]. Sämtliche zulassungsrelevanten Studien (PALOMA-2, PALOMA-3, MONARCH-2, MONARCH-3, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7) zu den drei genannten Wirkstoffen zeigen sowohl bei der Kombination mit einem Aromataseinhibitor als auch bei der Kombination mit Letrozol einen konsistente Reduktion des Risikos für einen Progress um ca. 50 % und eine Reduktion der Sterblichkeit um ca. 30 % [8-18]. Für keine andere Substanzklasse zur Behandlung des HR-positiven / HER2-negativen Mammakarzinom gibt es eine derartig solide Datenlage aus unabhängigen Studien mit jeweils sehr ähnlichen Ergebnissen und vor allem auch keine andere Substanz</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die in dieser Situation je eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt hätte. Da CDK4/6-Inhibitoren selbst bei langer Einnahmedauer gut vertragen werden, toxische Therapiealternativen vermieden oder hinausgezögert und Nebenwirkungen durch die Pat. zumeist nicht spürbar wahrgenommen werden (Laborveränderungen die durch ein simples Therapie-Management gut beherrschbar sind) ist deren Einsatz in Kombination mit einer endokrinen Therapie mittlerweile Gold-Standard für Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem / HER2-negativem Mammakarzinom [1-5].</p> <p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Bewertung des Zusatznutzen von Abemaciclib im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG daher nicht nachvollziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
--	<p><i>Die Studienpopulation wird in Teilpopulationen zerlegt. Hierdurch geht der signifikante Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant in den Subgruppen A1 und B2 verloren.</i></p> <p>Die getrennte Auswertung der Teilpopulationen A1, B1 und B2 folgt rein formalen Kriterien und entspricht weder der Biologie der Erkrankung noch der Behandlungsrealität. Im Gegensatz hierzu orientiert sich die MONARCH-II Studie an der klinischen Praxis und untersucht ein homogenes Kollektiv aus Patientinnen, die eine Resistenz gegenüber einer vorangegangenen endokrinen Therapie entwickelt haben. Die Teilpopulation A besteht daher nicht (wie vom G-BA formuliert) aus Patientin die eine initiale endokrine Therapie erhalten, sondern umfasst aufgrund der besonderen</p>	<p><u>Begründung der zVT auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 4.</p> <p>In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen (Teilpopulation a1) Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.</p> <p>Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane Reviews¹ und der darin umfassten Studie FIRST² wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit</p>

¹ Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3; 1: CD011093.

² Elles MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschlusskriterien der MONARCH-II Studie nur Patientinnen, die unter adjuvanter endokriner Therapie progredient waren oder innerhalb kurzer Zeit nach Ende der adjuvanten Therapie (< 12 Monate) eine Metastasierung oder ein lokal fortgeschrittenes Rezidiv entwickelt haben. Diese Patienten haben (im Gegensatz zu de-novo metastasierten Patientinnen oder Patientinnen bei denen die adjuvante endokrine Therapie mehrere Jahre zurückliegt) eine ähnliche Prognose wie Patientinnen, die zu Beginn der vorangegangenen endokrinen Therapie bereits metastasiert bzw. lokal fortgeschritten waren (hier als B1/B2 bezeichnet) und werden <i>in praxi</i> auch gleichermaßen behandelt: sie erhalten als endokrinen Kombinationspartner nicht erneut einen Aromataseinhibitor sondern, der Standardtherapie in der MONARCH-II Studie entsprechend, Fulvestrant. Da sich Metastasen bei Hormonrezeptor-positiven /HER2-negativen Patientinnen über einen langen Zeitraum entwickeln, ist zudem davon auszugehen, dass bei einem Großteil</p>	<p>Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar. Fulvestrant ist in dieser Behandlungssituation für postmenopausale Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie.</p> <p>In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung (Teilpopulation b1) 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.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Patientinnen bereits zum Zeitpunkt der vermeidlich adjuvanten Therapie Metastasen vorlagen.</p> <p>Ebenso ist die Zerlegung der Studienpopulation in prä- und postmenopausale Patientinnen nicht sinnvoll. Im Rahmen der MONARCH-II Studie erfolgte bei prämenopausalen Frauen eine zusätzliche Therapie mit einem Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) Agonisten. Prämenopausale Frauen werden durch diese Therapie genauso wie durch eine chirurgische Entfernung der Eierstöcke klinisch und biologisch in einen postmenopausalen Zustand überführt [18]. Das massive Absinken des Serum-Östradiols bedingt vergleichbare Symptome einer Menopause wie Hitzewallungen, Schwitzen, Abnahme der Knochendichte und Amenorrhö [19]. In der klinischen Praxis wird hinsichtlich einer endokrin-basierten Therapie daher nicht zwischen prä- und postmenopausalen Frauen unterschieden: prämenopausale Frauen</p>	<p>Für die Teilpopulation prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ergibt sich eine begrenzte Anzahl zugelassener Therapieoptionen. Hier kommen gemäß Zulassung Tamoxifen, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, sowie, in Verbindung mit einer induzierten Postmenopause, die Aromatasehemmer Exemestan und Letrozol in Frage. Weiterhin sind die GnRH-Analoga Leuprorelin und Goserelin zugelassen, die jedoch hauptsächlich als Add-on-Therapie zur Ovarialsuppression eingesetzt werden. Tamoxifen wird jedoch in dieser Situation überwiegend bereits als initiale Therapie eingesetzt worden sein. Als Alternative kommt ein Aromatasehemmer unter Beachtung der Zulassung in Betracht. Die vorliegende Evidenz für die relevanten Gestagene wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.</p> <p>Nach den Leitlinien wird nach initialer endokriner Therapie eine weitere endokrine Therapie einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.</p> <p>Die endokrine Therapie sollte nach Maßgabe des Arztes in der jeweiligen Behandlungssituation erfolgen. Dabei sind</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhalten ein GnRH-Analogen und werden äquivalent wie postmenopausale Frauen behandelt.</p> <p>Es besteht eine Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen für das Gesamtüberleben zwischen den hier vorliegenden Teilpopulationen A1, B1 und B2 sowie der Gesamtpopulation. Die Werte entsprechen zudem denjenigen aus anderen Studien zum Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren im vorliegenden Indikationsgebiet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Postmenopausale Patientinnen, die den Einschlusskriterien der MONARCH-II Studie entsprechen, sollten nicht getrennt nach Fragestellung A1, B1 und B2 ausgewertet werden. Da sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant zeigt, ist die Kombinationstherapie für Patientinnen, die den Einschlusskriterien der MONARCH-II Studie entsprechen, mit einem erheblichen Zusatznutzen verbunden.</p>	<p>Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen.</p> <p><i>Unterteilung nach Menopausenstatus (prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen):</i></p> <p>Die Unterteilung nach Menopausenstatus ergibt sich aus den folgenden Gründen: zum einen unterscheiden sich prämenopausale Patientinnen physiologisch von postmenopausalen Patientinnen, zum anderen liegt hiermit ein bedeutender pathophysiologischer Unterschied hinsichtlich der hier vorliegenden Hormon-abhängigen Tumorbilogie vor.</p> <p>Bezüglich der ausführlichen Argumentation wird auf das zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie werden vom IQWiG nicht kommentiert und nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptombefreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel, welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird [2, 4, 5]. Daher erfolgt in der klinischen Praxis bei bildgebendem Progress eine Therapieumstellung. Mit einer Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten, sei es durch zunehmend toxischere Therapien oder durch krankheitsbedingte Symptome [19, 20]. Das Progressionsfreie Überleben wird daher sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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> <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 der Studie MONARCH-2 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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [21, 22]. Im Rahmen der MONARCH-II Studie konnte durch die Hinzunahme von Abemaciclib zur endokrinen Therapie nahezu eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden [12]. Wesentlich in diesem Zusammenhang ist, dass keine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingetreten ist. Die mutmaßliche Verschlechterung der Lebensqualität, die sich durch den früheren Progress im Vergleichsarm ergibt, wurde im Rahmen der MONARCH-II Studie leider nicht erfasst, ist aber ein wichtiger Grund für die Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreie Überleben [19, 20]. Zudem konnte die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie durch den Einsatz von Abemaciclib signifikant verzögert werden. Eine Chemotherapie bedeutet im Vergleich zu einer oralen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie, eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen und damit einen deutlichen Verlust an Lebensqualität [23].</p>	<p>Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Armsymptome, Brustsymptome und Diarrhoe (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede allein in dem Endpunkt soziale Funktion.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie sind wesentliche patientenrelevante Endpunkte und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p><i>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</i></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde 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 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</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.*
3. 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, *Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(25): p. 3069-103.
4. *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*. 2020.
5. 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, *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019*. *Breast Care* (Basel), 2019. **14**(4): p. 247-255.
6. Cardoso, F, Bischoff, J, Brain, E, Zotano, AG, Luck, HJ, Tjan-Heijnen, VC, Tanner, M and Aapro, M, *A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women*. *Cancer Treat Rev*, 2013. **39**(5): p. 457-65.
7. Hamilton, E and Infante, JR, *Targeting CDK4/6 in patients with cancer*. *Cancer Treat Rev*, 2016. **45**: p. 129-38.
8. 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, *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(20): p. 1925-1936.
9. 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, *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(18): p. 1738-1748.
10. 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, *Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(3): p. 209-19.

11. 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, Bourayou, N and Di Leo, A, *MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(32): p. 3638-3646.
12. 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, *MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy*. J Clin Oncol, 2017. **35**(25): p. 2875-2884.
13. 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, *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**(24): p. 2465-2472.
14. 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, *Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(7): p. 904-915.
15. 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, *Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer*. N Engl J Med, 2019. **381**(4): p. 307-316.
16. 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, *Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(20): p. 1926-1936.
17. 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, *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.
18. 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, Wang, Y, Chakravarty, A, Rodriguez-Lorenc, K, Taran, T and Jerusalem, G, *Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2020. **382**(6): p. 514-524.
19. Muller, V, Nabieva, N, Haberle, L, Taran, FA, Hartkopf, AD, Volz, B, Overkamp, F, Brandl, AL, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Ettl, J, Lux, MP, Luftner, D, Belleville, E, Fasching, PA, Janni, W, Beckmann, MW, Wimberger, P, Hielscher, C, Fehm, TN, Brucker, SY, Wallwiener, D, Schneeweiss, A and Wallwiener, M, *Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry*. Breast, 2018. **37**: p. 154-160.

20. Fasching, PA, Esteva, FJ, Pivot, X, Nusch, A, Beck, JT, Chan, A, Gunatilaka, AP, Wang, Y, Lanoue, B, Chandiwana, D and Neven, P, *Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3*. ESMO Jahrestagung, 2018.
21. Schnipper, LE, Davidson, NE, Wollins, DS, Blayney, DW, Dicker, AP, Ganz, PA, Hoverman, JR, Langdon, R, Lyman, GH, Meropol, NJ, Mulvey, T, Newcomer, L, Peppercorn, J, Polite, B, Raghavan, D, Rossi, G, Saltz, L, Schrag, D, Smith, TJ, Yu, PP, Hudis, CA, Vose, JM and Schilsky, RL, *Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received*. J Clin Oncol, 2016. **34**(24): p. 2925-34.
22. Cherny, NI, Sullivan, R, Dafni, U, Kerst, JM, Sobrero, A, Zielinski, C, De Vries, EGE and Piccart, MJ, *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)*. 2015. **26**(8): p. 1547-1573.
23. Miguel Martín, Christoph Zielinsk, Manuel Ruíz-Borrego, Eva Carrasco, Eva Ciruelos, Montserrat Muñoz, Begoña Bermejo, Mireia Margeli, Nicholas Turner, Maribel Casas, Antonio Antón, Tibor Csöszi, Massimo Corsaro, Laura Murillo, Serafín Morales, Emilio Alba, Cynthia H Bartlett, Maria Koehler, Angel Guerrero, Zsuzsanna Kahan and Gil-Gil, M, *GS2-07. Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.1.3.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs)* San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019(Abstract GS2-07).

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 06. Juli 2020 >>
Stellungnahme zu	<< Abemaciclib (Verzenios®) >> (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant)
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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>S. 7, Zeile 1 ff.,</p> <p>S. 9, Zeile 18 ff.,</p> <p>S. 11 Zeile 25 ff.,</p> <p>S. 37, Zeile 18 ff.,</p> <p>S. 43, Tab. 14,</p> <p>S. 47, Zeile 1 ff.,</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>In der Dossierbewertung A20-32, Stand vom 10.06.2020, zu Abemaciclib (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1, 2).</p> <p>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 Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patienten 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 des Patienten zu jedem Zeitpunkt unabdingbar. Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die 	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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> <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 der Studie MONARCH-2 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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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>S. 53, Zeile 20 ff., S. 54, Tab. 16, S.58, Tab. 17, S. 63, Zeile 13 ff., S. 68 Tab. 21, S. 72, Zeile 1 ff.,</p>	<p>Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt (3, 4).</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der Studie MONARCH-2 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 (5–7) und entspricht auch den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien (4, 8, 9). 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 	<p>Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Armsymptome, Brustsymptome und Diarrhoe (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede allein in dem Endpunkt soziale Funktion.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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. 78, Tab. 23, S. 82, Tab. 24, S. 87, Zeile 6 ff., S. 91, Tab. 28, S. 99, Tab. 29, S. 102, Tab. 30	<p>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 können (10–12). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (12).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit für den Patienten ergibt sich aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankungen verbunden sind. Eine Progression der Erkrankung bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert (13). Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (14), 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 den Patienten dar. Dagegen zeigen Studien bei 	

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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>fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten (13–16).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schließlich erachten auch Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiges Therapieziel, das mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden korreliert (17). <p>Zusammenfassend zeigt die MONARCH-2 in den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A1 (postmenopausal, Erstlinie), B1 (postmenopausal, Zweitlinie) und B2 (prä-/perimenopausal, Zweitlinie) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1 von 11,1 auf 16,4 Monate (HR 0,596; 95% KI [0,467; 0,761], p <0,0001), • B1 von 6,8 auf 16,1 Monate (HR 0,476; 95% KI [0,344; 0,659], p <0,0001), • B2 von 9,7 auf 28,2 Monate (HR 0,372; 95% KI [0,181 ;0,766], p = 0,0055) (2). <p>Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant</p>	

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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>anzusehen und daher das PFS als Morbiditätsparameter zu betrachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Abemaciclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	
<p>S. 7, Zeile 1 ff., S. 9, Zeile 18 ff., S. 11 Zeile 25 ff., S. 37, Zeile 18 ff.,</p>	<p>Anmerkung: <u>Nichtberücksichtigung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>In der Dossierbewertung A20-32, Stand vom 10.06.2020, 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</p>	<p><i>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</i></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde 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>

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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>S. 43, Tab. 14, S. 47, Zeile 1 ff., S. 53, Zeile 20 ff., S. 54, Tab. 16, S.58, Tab. 17, S. 63, Zeile 13 ff.,</p>	<p>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 (18).</p> <p>Zusammenfassend zeigt die MONARCH-2 in den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A1 (postmenopausal, Erstlinie), B1 (postmenopausal, Zweitlinie) und B2 (prä-/perimenopausal, Zweitlinie) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1 von 22,1 auf 25,8 Monate (HR 0,730; 95% KI [0,562; 0,947], p = 0,0175), • B1 von 10,5 auf 21,1 Monate (HR 0,497; 95% KI [0,356; 0,694], p <0,0001), • B2 von 17,5 auf 50,2 Monate (HR 0,271; 95% KI [0,122; 0,601], p = 0,0006) (2). <p>Vorgeschlagene Änderung: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Abemaciclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	<p>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.</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>

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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. 68 Tab. 21, S. 72, Zeile 1 ff., S. 78, Tab. 23, S. 82, Tab. 24, S. 87, Zeile 6 ff., S. 91, Tab. 28,		

Stellungnehmer: Silke Dannemann, Dr. Sepiede Azghandi

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. 99, Tab. 29, S. 102, Tab. 30		

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 927, Abemaciclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), Auftrag: A20-32, Version: 1.0, Stand: 10.06.2020; 2020; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3609/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-531.pdf.
2. Lilly Deutschland GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Abemaciclib (Verzenios®), Lilly Deutschland GmbH, 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; 2020; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3608/2020-03-12_Modul4B_Abemaciclib.pdf; [aufgerufen 02.07.2020].
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Stand: 02.03.2020; 2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf; [aufgerufen 19.06.2020].
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL; 2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf; [aufgerufen 19.06.2020].
5. European Medicines Agency: Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012); 2012; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf; [aufgerufen 21.06.2020].
6. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2017; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf; [aufgerufen 21.06.2020].
7. Food and Drug Administration (FDA): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry; 2018.
8. 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* 2018; 29(8):1634–57.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO): Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau, Stand: 01.2018; 2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@_@view/html/index.html; [aufgerufen 19.06.2020].
10. 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* 2016; 34(24):2925–34.
11. 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* 2015; 26(8):1547–73.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO): Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel, Diskussionspapier der DGHO zu den

Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 2010; URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf; [aufgerufen 21.06.2020].

13. 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* 2018; 37:154–60.
14. 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* 2011; 9:46.
15. 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* 2009; 18(12):1273–80.
16. 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* 2009; 3(3):164–73.
17. 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* 2013; 142(3):603–9.
18. 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 21.06.2020].

5.5 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	06.07.2020
Stellungnahme zu	Abemaciclib/Verzenios® (2020-03-15-D-531, Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daiichi Sankyo hat bei der EMA den Antrag auf Zulassung von Trastuzumab Deruxtecan als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit HER-2 positiven nicht resezierbarem oder metastasierten Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden, eingereicht und gibt folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Am 27.09.2018 wurde Abemaciclip (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.“ [G-BA Beschluss Abemaciclip vom 02.05.2019]</p> <p>Das entsprechende Dossier wurde zuerst im Mai 2019 bewertet, wegen fehlender Datenreife der Studie Monarch 2 wurde jedoch kein Zusatznutzen festgestellt und der Beschluss bis zum Vorliegen des 3. Datenschnittes mit reifen OS Daten befristet. Das vorliegende Verfahren ist die Neubewertung auf Grundlage des neuen Datenschnitts.</p> <p>Grundsätzlich ist es aus Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller zu begrüßen, wenn der G-BA das</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachreichen von neuer Evidenz ermöglicht und daran anknüpfend den Zusatznutzens evaluiert.</p> <p>Im vorliegenden Verfahren hat der Hersteller jedoch 2018 bereits reife Daten zum PFS vorgelegt. Diese wurden vom IQWiG mit folgender Begründung nicht akzeptiert:</p> <p>„Die Beurteilung der Progression ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin spürbare Symptomatik ist nicht per se patientenrelevant. Patientenpräferenzstudien können geeignet sein, um eine Gewichtung valider patientenrelevanter Endpunkte vorzunehmen. Surrogate können dabei jedoch nur bei nachgewiesener Validität herangezogen werden“ [IQWiG, Dossierbewertung A18-73, S.63]</p> <p>Im Verfahren zu Trastuzumab emtansin wurden bereits Surrogate; i.e. „Rezidive“ bzw. ihr Nichtauftreten und Disease Free Survival (DFS) als Endpunkt akzeptiert, obwohl diese gemäß Ihrer Diagnose durch bildgebende Verfahren und Blutwerte auch als Surrogatendpunkte aufgefasst werden müssten (und vom IQWiG auch so bezeichnet, aber nicht abgelehnt wurden [Wortprotokoll zur Anhörung Trastuzumab Emtansin Vorgang 2020-01-15-D-498; z.B. Seite 6]).</p> <p>Diese Unterschiede im Vorgehen bei Surrogatendpunkten sind intransparent und das IQWiG sollte zusammen mit den Fachgesellschaften die Bewertungsrelevanz von Surrogatendpunkten neu bestimmen.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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> <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 der Studie MONARCH-2 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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im vorliegenden Verfahren wurden vom pU dann nur noch die Analysen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-Breast Cancer 23 und des EQ-5D VAS vorgelegt.</p> <p>Hinsichtlich der andauernden Diskussionen mit dem IQWiG zur Auswertung dieser Instrumente ist es folgerichtig, dass das IQWiG zumindest den Unterschied in der Mortalität zwischen beiden Studienarmen als Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen akzeptieren konnte.</p> <p>Auch außerhalb lebensbedrohlicher Indikationen verhindert die gegenwärtige Ablehnung von Surrogatendpunkten sinnvolle klinische Studien. In der Indikation Krebs stellt die Verfügbarkeit verbesserter first line Therapien, die die Sterblichkeitsrisiken für viele Patienten bereits deutlich verringern, die Medizin vor das Problem zeitlich sehr ausgedehnte Studien durchführen zu müssen, deren Outcome in Bezug auf das Gesamtüberleben bereits durch „Surrogatparameter“ sehr gut prädizierbar ist.</p>	<p>Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Armsymptome, Brustsymptome und Diarrhoe (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede allein in dem Endpunkt soziale Funktion.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi

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:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	06.07.2020
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</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 15. Juni 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Abemaciclib (Verzenio®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit Hormon-rezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.</p> <p>In den zuvor erfolgten Bewertungen sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an und befristete die Beschlüsse für bestimmte Patientengruppen. Gegenstand der Befristung waren u. a. die Ergebnisse der laufenden Studie MONARCH-2 für die Anwendung in Kombination mit Fulvestrant. Die Befristung betraf die Patientengruppen der postmenopausalen Frauen, die (A1) noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben bzw. (B1) mit vorangegangener endokriner Therapie sowie (B2) der prä-/perimenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legt der G-BA für (A1) Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, fest.</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>Für (B1) lautet die Festlegung des G-BA „eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 <p>Für (B2) legte der G-BA eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes fest.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG basiert auf den Ergebnissen der MONARCH-2-Studie, die nach drei o. g. Patientengruppen aufgeteilt wird. Das Institut sieht für (A1) und (B2) jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Beurteilung für (A1) ergibt sich aus einer Gesamtabwägung der Vorteile bei der Symptomatik und der Lebensqualität sowie der Nachteile bei der Symptomatik und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Nebenwirkungen. Für (B2) sieht das IQWiG nur einen negativen Effekt bei Nebenwirkungen.</p> <p>Für (B1) sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus einer Gesamtabwägung der Vorteile beim Gesamtüberleben, der Symptomatik und der Lebensqualität sowie der Nachteile bei Nebenwirkungen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen für alle drei Patientengruppen jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diesen begründet der Hersteller u.a. mit einer Reihe an Endpunkten mit positiven Effekten (PFS, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapieline, Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie), die jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden.</p>	
<p>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung 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 AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, 	<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)
<ul style="list-style-type: none"> • zu Fragestellungen und Einschlusskriterien, • zur Informationsbeschaffung, • zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, • zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse, ➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie ➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren, • zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die zweifelsohne im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p> <ul style="list-style-type: none">• PFS,• Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie,• Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie,• umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. <p>Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmale (Alter) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der Möglichkeit einer Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der bewerteten Zulassungsstudie (MONARCH 2) liegen nach Angaben des Herstellers relevante statistisch signifikante Vorteile vor.</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung ohne weitere Begründungen aus. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zugleich im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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> <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 der Studie MONARCH-2 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>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p>	<p>Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Armsymptome, Brustsymptome und Diarrhoe (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede allein in dem Endpunkt soziale Funktion.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zeit bis zur Chemotherapie ist als patientenrelevanter End-punkt zu akzeptieren</p> <p>Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier statistisch signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt jedoch in seiner Bewertung den Endpunkt aus, ohne dies weiter zu kommentieren.</p> <p>Nach Auffassung des vfa, ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG in den zurückliegenden Verfahren zu CDK-Inhibitoren deutlich dargelegt.</p> <p>Aus der Sicht des vfa, sollte der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung im Einklang mit den Voten der Fachgesellschaften berücksichtigt werden.</p>	<p><i>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</i></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde 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 die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

5.7 Stellungnahme der DGHO

Datum	6. Juli 2020
Stellungnahme zu	Abemaciblib
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
<p>Diese erneute, frühe Nutzenbewertung von Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination mit Fulvestrant erfolgt nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist von 10,5 Monaten. Abemaciclib ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, und für Patientinnen nach vorangegangener endokriner Therapie. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombination mit Fulvestrant. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, 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" data-bbox="165 815 1368 1305"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Postmenopausal, keine vorherige endokrine Therapie</td> <td>Anastrozol, Fulvestrant oder Tamoxifen; Letrozol, oder ggf.</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Postmenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie</td> <td>Anastrozol, Exemestan, Everolimus, Tamoxifen; Letrozol, Exemestan + Fulvestrant oder</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Prä- und perimenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie</td> <td>endokrine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes</td> <td>beträchtlich</td> <td></td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Postmenopausal, keine vorherige endokrine Therapie	Anastrozol, Fulvestrant oder Tamoxifen; Letrozol, oder ggf.	beträchtlich	-	geringer	Anhaltspunkt	Postmenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie	Anastrozol, Exemestan, Everolimus, Tamoxifen; Letrozol, Exemestan + Fulvestrant oder	beträchtlich	-	gering	Hinweis	Prä- und perimenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie	endokrine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich		geringer	Anhaltspunkt	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>				
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																													
Postmenopausal, keine vorherige endokrine Therapie	Anastrozol, Fulvestrant oder Tamoxifen; Letrozol, oder ggf.	beträchtlich	-	geringer	Anhaltspunkt																													
Postmenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie	Anastrozol, Exemestan, Everolimus, Tamoxifen; Letrozol, Exemestan + Fulvestrant oder	beträchtlich	-	gering	Hinweis																													
Prä- und perimenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie	endokrine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich		geringer	Anhaltspunkt																													

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bildung von Subgruppen auf der Basis von Erst- und Zweitlinientherapie und aufgrund des Menopausenstatus ist biologisch und medizinisch nur schlecht begründbar. Bei Einsatz derselben Arzneimittel ist ein spätes Rezidiv unter adjuvanter endokriner Therapie therapeutisch nicht wesentlich anders als ein Rezidiv unter endokriner Therapie in der initialen, metastasierten Phase zu bewerten. Viele, als prä- und perimenopausal klassifizierte Patientinnen sind funktionell postmenopausal durch den parallelen Einsatz von GnRH-Analoga. • 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 führt gegenüber Fulvestrant zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und nach längerer Nachbeobachtung zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • 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 ein differenziertes Nebenwirkungsmanagement entsprechend der Fachinformation erforderlich. • 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)). <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</p> <p>Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]</p> <p>Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Standard der systemischen Therapie des metastasierten, HR+ Mammakarzinoms ist die endokrine Therapie, bis 2016 als Monotherapie mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen. Zur Verstärkung der Wirksamkeit stehen seit 2016 inzwischen drei CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) zur Verfügung. Die Signalübertragungswege von Östrogenrezeptor (ER) und von Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb haben zahlreiche Interaktionen [5]. Die physiologische ER-Signalübertragung reguliert Cyclin D hoch und fördert den Übergang von der Zellzyklusphase G1 in die S-Phase, endokrine Therapie hemmt sie. Autonome Aktivierung des Signalübertragungswegs, z. B. durch Amplifikation der Gene für Cyclin D, CDK4 und CDK6, oder durch den Verlust des Inhibitors p16, ist mit schlechtem Ansprechen und Resistenz auf endokrine Therapie assoziiert.</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 [5].</p> <p>Primärer Endpunkt aller Zulassungsstudien war das progressionsfreie Überleben. Erste Daten wurden nach mittleren Beobachtungsdauern von 1½ bis 2 Jahren publiziert und dienten als Grundlage der Zulassungen,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>u. a. durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA). Mit längerer Beobachtungsdauer haben sich die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit konsolidiert. Die Unreife der Daten war auch die Begründung für die 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>Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren beim fortgeschrittenen oder metastasierten HR+ Mammakarzinom in Kombination mit Fulvestrant</p>							
Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸
PALOMA-3 [6, 7],	Zweitlinie, unabhängig vom Menopausenst atus	Fulvestrant	Fulvestrant + Palbociclib	521	8 vs 19	4,6 vs 9,5 0,46 p < 0,0001	28,0 vs 34,9 0,81 p = 0,09
MONALEESA-3 [8]	Erst- und Zweitlinie postmeno- pausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Ribociclib	726	29 vs 41	12,8 vs 20,5 0,59 p < 0,001	40,0 vs n.e. 0,72 p = 0,009
MONARCH-2 [9, 10]	Erst- und Zweitlinie unabhängig vom	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	669	16 vs 35	9,3 vs 16,4 0,553 p < 0,001	37,3 vs 46,7 0,76 p = 0,01

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Menopausenstatus						
¹ N - Anzahl Patientinnen; 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;							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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. Dossier und Bewertung von Abemaciclib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem ersten Verfahren zu Abemaciclib übernommen. Das ist methodisch vertretbar. In der Versorgung wird inzwischen die Kombination eines Aromatase-Inhibitors mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen.</p> <p>Allerdings ist die Subgruppenbildung artefiziell und klinisch nicht gut begründbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapeutisch bestehen wenige Unterschiede zwischen einer Patientin mit spätem Rezidiv unter derselben endokrinen Therapie in der adjuvanten oder der palliativen Situation. - Eine prognostische ungünstige Gruppe sind Patientinnen mit frühem Rezidiv unter endokriner Therapie oder primärer Resistenz in der metastasierten Situation. - Viele jüngeren Patientinnen sind funktionell postmenopausal, entweder als Folge einer Chemotherapie, einer Adnexektomie oder durch gleichzeitige Gabe von GnRH-Analoga. 	<p><i>Zu den CDK4/6-Inhibitoren:</i></p> <p>„Basierend auf diesen bislang durchgeführten Nutzenbewertungen kommen die CDK 4/6-Inhibitoren Palbociclib und Abemaciclib in den jeweiligen Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Dies trifft ebenfalls zu für den CDK 4/6-Inhibitor Ribociclib in den jeweiligen Kombinationen bei prä-/perimenopausalen Frauen. Hinsichtlich der Ergebnisse aus dem erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib in den jeweiligen Kombinationen bei postmenopausalen Frauen (Beschlüsse vom 20. August 2020) wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.“</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Zur Unterteilung nach Menopausenstatus (prä- /perimenopausale und postmenopausale Patientinnen):</p> <p>„Die Unterteilung nach Menopausenstatus ergibt sich aus den folgenden Gründen: zum einen unterscheiden sich prämenopausale Patientinnen physiologisch von postmenopausalen Patientinnen, zum anderen liegt hiermit ein bedeutender pathophysiologischer Unterschied hinsichtlich der hier vorliegenden Hormon-abhängigen Tumorbiologie vor.</p> <p>Bezüglich der ausführlichen Argumentation wird auf das zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen.“</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>4. 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 [9, 10].</p> <p>Datenschnitt war der 20. 6. 2019.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der neuere Datenschnitt mit einer längeren Nachbeobachtungszeit bestätigt die bereits im ersten Verfahren dokumentierte Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, jetzt mit einer Hazard Ratio von 0,757 und einem p-Wert von 0,01.</p> <p>Die Postprogressionstherapie unterscheidet sich deutlich zwischen dem Abemaciclib- und dem Kontrollarm mit 80,7 vs 63,0%. Die Unterschiede sind besonders deutlich bei Chemotherapie, endokriner und zielgerichteter Therapie. Diese Unterschiede können zu einer Unterschätzung des Einflusses von Abemaciclib auf die Gesamtüberlebenszeit führen.</p>	<p><i>Zur Teilpopulation a1 (postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie):</i></p> <p>„Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.“</p> <p><i>Zur Teilpopulation b1 (postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie):</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>„Für das Gesamtüberleben zeigte sich für Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.“</p> <p><i>Zur Teilpopulation b2 (prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie):</i></p> <p>„Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für prä- und perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.“</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>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Abemaciclib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,55 und einem medianen Unterschied von 7,1 Monaten. Der Effekt bei Einsatz von Abemaciclib in der Erst- oder Zweitlinientherapie ist in den vom G-BA festgelegten Subgruppen ähnlich mit HR-Werten von 0,372 – 0,596.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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 der Studie MONARCH-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Behandlung (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresse mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MONARCH-2 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und dem spezifischen Brustkrebs-Modul QLQ-BR23 erhoben. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, mit Ausnahme nebenwirkungsbezogenen Parameter, siehe 4. 3. 2. 3.</p>	<p><i>Zur Teilpopulation a1 (postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie):</i></p> <p>„In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant feststellen. Für die Symptomatik lassen sich insgesamt sowohl Vorteile in den Endpunkten Übelkeit / Erbrechen, Obstipation, Armsymptome und Brustsymptome als auch ein Nachteil für den Endpunkt Diarrhö für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.“</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>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.“</p> <p><i>Zur Teilpopulation b1 (postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie):</i></p> <p>„In der Kategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen und Schmerzen jeweils statistisch signifikante und bedeutsame Vorteile</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Insgesamt wird für die Endpunktkategorie Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller Endpunkte der Kategorie ein Vorteil festgestellt.</p> <p>Aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Abemaciclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo und Fulvestrant für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale und körperliche Funktion wird für die Endpunktkategorie Lebensqualität insgesamt ein bedeutsamer Vorteil abgeleitet.“</p> <p><i>Zur Teilpopulation b2 (prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie):</i></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)
		„Für die Endpunktkategorie Morbidität sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.“
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen haben sich nicht wesentlich gegenüber der ersten Nutzenbewertung verändert. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Abemaciclib-Arm als im Kontroll-Arm auf, 54,6 vs 20,6%. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib ist Diarrhoe bei 86,4% aller Patientinnen. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie (24%), Diarrhoe (14,5%), Anämie (7%) und Anstieg der Transaminasen (4%). Die Rate febriler Neutropenien lag zwischen 1 und 2%.</p> <p>Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen waren bei 42,9% der Patientinnen erforderlich. 11,3% der Patienten im Abemaciclib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, verglichen mit 3,7% im Kontrollarm.</p>	<p><i>Zur Teilpopulation a1 (postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie):</i></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), Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 3, jeweils</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>Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.“</p> <p><i>Zur Teilpopulation b1 (postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie):</i></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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>(CTCAE-Grad \geq 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad \geq 3, jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.“</p> <p><i>Zur Teilpopulation b2 (prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie):</i></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>„In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad ≥ 3, jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.“</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es fehlt dem IQWiG ein methodischer Ansatz, um den signifikanten Vorteil der Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Nebenwirkungen wie Diarrhoe in einer abgestuften, patienten-orientierten Form angemessen zu erfassen. Etwas plakativ zusammengefasst, kommt der aktuelle Bericht zu diesem Resultat: Eine längere Lebenszeit mit Diarrhoe hat keinen Wert. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. 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 Society (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 [11, 12].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Abemaciclib: 4</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Inzwischen wurden drei Arzneimittel aus der Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) zugelassen. Alle drei Arzneimittel führen zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, 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>Zur Teilpopulation a1 (postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie):</p> <p>„In einer Abwägungsentscheidung des Vorteils in der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber den</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>Mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigen jetzt die Ergebnisse mehrerer Studien eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch die Kombinationstherapie [13]. Die Kombination eines CDK4/6 Inhibitors mit einer endokrinen Therapie ist der etablierte neue Standard für metastasierte prä- und postmenopausale Pat mit HR+ Mammakarzinom.</p> <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 gepowert waren.</p> <p>In Klinik und Praxis haben wir jetzt die Wahl zwischen drei CDK4/6 Inhibitoren. Zur differenzierten, Patienten-orientierten Bewertung sind direkte Vergleiche erforderlich.</p>	<p>bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+ und HER2-fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.“</p> <p><i>Zur Teilpopulation b1 (postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie):</i></p> <p>„In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben, gestützt durch die positiven Effekte in den Endpunktkategorien</p> <p>20 Stand: 31.08.2020</p> <p>Morbidität und Lebensqualität, insgesamt die Verbesserung des</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>therapierelevanten 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> <p><i>Zur Teilpopulation b2 (prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie):</i></p> <p>„In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.“

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
5. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL: HR+, HER2– Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles *Curr Cancer Drug Targets* 17:637-649, 2017. DOI: [10.2174/1568009617666170330120452](https://doi.org/10.2174/1568009617666170330120452)
6. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al.: Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 27:1047-1054, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw139](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw139)
7. 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)
8. 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* 36:2465-2472, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. CDK4/6 Inhibitoren beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom: Einer, keiner – oder irgendeiner? DGHO August 2019. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/cdk4-6-inhibitoren-beim-mammakarzinom/cdk4_6-inhibitoren-20190812_final_ii.pdf

5.8 Stellungnahme der DGGG

Datum	30. Juni 2020
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) A20-32
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Abemaciclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A20-32 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung [1]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) [1].</p> <p>Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlung daher Konsens, dass eine endokrine bzw. endokrin-basierte Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist, sofern keine starke Symptomatik besteht oder eine viszerale Krise droht [1–4].</p> <p>Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen, Fulvestrant) eingesetzt werden. Eine endokrine Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer kann durch Einsatz von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) in der Wirksamkeit gesteigert werden [5–8, 8–10]. Diese überlegene Wirksamkeit in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie erhaltener Lebensqualität</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben zur Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen geführt [1-4].</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens des CDK4/6 Inhibitors Abemaciclib in Kombination Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.</p> <p>So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG.</p> <p>Zunächst muss betont werden, dass für die vorliegende Nutzenbewertung keine externe Sachverständige bzw. kein externer Sachverständiger und keine Vertreterin bzw. Vertreter der Patientinnen und Patienten hinzugezogen worden ist. Hier wurde als Grund die COVID-19-Krise genannt. Selbstverständlich handelt es sich um eine besondere Zeit und somit einen Ausnahmezustand. Dennoch leben wir in einem virtuellen Zeitalter, in dem zahlreiche Kommunikationswege ohne persönlichen Kontakt existieren. Aus Sicht der AGO e.V. hätte zumindest eine Ausschreibung erfolgen sollen – wenn aufgrund der Krise keine entsprechenden Vertreterinnen bzw. Vertreter hätten gefunden werden können, so wäre dieses zu akzeptieren gewesen. Aber der direkte Verzicht auf die entsprechende Suche ist bedauerlich und unverständlich. Insbesondere bei der Bewertung der Daten zur Lebensqualität und dem Nebenwirkungsprofil im Vergleich wären Patientenvertreterinnen bzw. -vertreter essenziell.</p> <p>Als weitere besondere Punkte sind zu nennen:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

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>Anmerkung:</p> <p>Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG definiert abhängig von Therapielinie für die vorliegende Nutzenbewertung 3 Fragestellungen, für die der G-BA jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A20-32):</i></p> <p>Fragestellung</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.</p> <p>Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausestatus der Patientinnen insgesamt 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf die in Tabelle 2 dargestellten 3 Fragestellungen A1, B1 und B2 (Benennung gemäß Erstbewertung).</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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)
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant		
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	Weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^c) oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung 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.
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^{c, d}

Stellungnehmer: DGGG

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>Wir begrüßen, dass das IQWiG Fulvestrant sowohl bei endokrin unbehandelten (A1) als auch bei endokrin vorbehandelten (B1) postmenopausalen und auch bei endokrin vorbehandelten prä- und perimenopausalen (B2) Patientinnen als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert. Fulvestrant ist zahlreichen nationalen Empfehlungen und Leitlinien als etablierte und effektive Therapieoption aufgeführt [1–4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
	<p>Anmerkung: Ergebnisse <i>Das IQWiG zieht für die Fragestellung A1 (postmenopausale Patientinnen, initiale endokrine Therapie), B1 (postmenopausale Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten hatten) und B2 (prä- und perimenopausale Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten hatten) die MONARCH 2 Studie sowie die noch laufende und noch nicht voll publizierte MONARCH plus Studie heran.</i></p>	<p>Zum Studienpool: <i>„Studie MONARCH plus</i> Bei der Studie MONARCH plus handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+Placebo) verglichen wird. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Ergebnisse (Fragestellung A1, B1 und B2) Studienpool und Studiencharakteristika Für die Bewertung der Fragestellungen A1, B1 und B2 wird jeweils eine Teilpopulation der Studie MONARCH 2 eingeschlossen.</p> <p>Abweichend vom pU wird für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 zusätzlich auch jeweils eine Teilpopulation der Studie MONARCH plus als relevant erachtet. Ergebnisse der MONARCH plus-Studie basierend auf den Teilpopulationen A1 und B1 liegen nicht vor.</p> <p>Die MONARCH 2 Studie ist eine randomisierte doppelblinde Studie, in der 669 Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom behandelt wurden, die unter einer endokrinen Therapie progredient waren. Alle Patientinnen erhielten Fulvestrant und wurden zwischen der zusätzlichen Gabe von Abemaciclib oder Placebo randomisiert [9]. Primäres Zielkriterium war das progressionsfreie Überleben. Dieses konnte durch Abemaciclib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden (+7,1 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,55; 95% Konfidenzintervall [95%CI] 0,45-0,68). Die Ansprechrate war durch Abemaciclib signifikant gesteigert (48,1% vs. 21,3%). Das Auftreten von Grad 3/4 Neutropenie (26,5% vs. 1,7%) und Diarrhoe (13,4% vs. 0,4%) war durch Abemaciclib ebenfalls signifikant gesteigert. In einer aktuellen Auswertung konnte das Gesamtüberleben der in der Studie MONARCH 2 behandelten Patientinnen durch Abemaciclib von 37,3 auf 45,7 Monate signifikant verlängert werden (HR 0,757; 95%CI 0,606-0,945; P = 0,01). Die Effekte waren in allen stratifizierten Subgruppen zu beobachten und am</p>	<p>einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren.</p> <p>Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B (Abemaciclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant) der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Studie enthält Patientinnen, die entweder für die Fragestellung A1 oder für die Fragestellung B1 relevant sind. Es ist unklar, wie sich die eingeschlossenen Patientinnen auf die beiden Teilpopulationen verteilen. Getrennte Auswertungen liegen nicht vor. Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Bei der MONARCH plus-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher sind die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 29.03.2019 verfügbar.</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>stärksten ausgeprägt bei viszeraler Erkrankung (HR 0,675; 95%CI 0,511-0,891) und primärer endokriner Resistenz (HR 0,686; 95%CI 0,451-1-043) [8]. Zusätzlich konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in MONARCH 2 unter Abemaciclib länger als unter Placebo erhalten war und eine Verschlechterung der Schmerzsymptomatik um 4,9 Monate verzögert war. Bis auf die Diarrhoe, welche meist nur initial unter der Therapie auftritt, verschlechterten sich weitere Symptome (Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, kognitive und soziale Funktion) unter Abemaciclib ebenfalls erst später [11].</p>	<p>Das Studienende und damit auch die finale Auswertung der Studie sind für November 2020 geplant.</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie MONARCH plus, schließt diese jedoch nicht in den bewertungsrelevanten Studienpool mit ein. Dementsprechend liegen in Modul 4 des Dossiers für die Studie MONARCH plus keine</p> <p>10 Stand: 31.08.2020</p> <p>Auswertungen vor. Der entsprechende Studienbericht wurde vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich im Modul 5 hinterlegt, dieser enthält jedoch keine differenzierenden Auswertungen für die Teilpopulationen a1 und b1, welche für die vorliegende Bewertung erforderlich sind.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss der Studie MONARCH plus damit, dass es sich um eine laufende Studie handelt, für die noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Studie MONARCH plus</i></p> <p>Bei der Studie MONARCH plus handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+ Placebo) verglichen wird. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren.</p> <p>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. Die Studie enthält Patientinnen, die entweder für die Fragestellung A1 oder für die Fragestellung B1 relevant sind. Es ist unklar, wie sich die eingeschlossenen Patientinnen auf die beiden Teilpopulationen verteilen. Getrennte Auswertungen liegen nicht vor.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.</p> <p>Bei der MONARCH plus-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher sind die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 29.03.2019 verfügbar. Das Studienende und damit auch die finale Auswertung der Studie sind für November 2020 geplant.</p>	<p>und dass die Daten dieser Studie mit nahezu ausschließlich asiatischen Patientinnen keine zusätzlich relevante Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung liefern würde. Das IQWiG führt hierzu in seiner Dossierbewertung aus, dass es die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers für nicht sachgerecht hält, da bereits ein erster Datenschnitt ausgewertet und veröffentlicht wurde und die Herkunft der Patientinnen per se kein Ausschlussgrund sei. Vom IQWiG wird die Studie MONARCH plus als relevant für die Nutzenbewertung in den Teilpopulationen a1 und b1 eingestuft und somit konstatiert, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Studienpool unvollständig ist. Somit wurden in die Nutzenbewertung des IQWiG sowohl die Studie MONARCH-2 als auch die Studie MONARCH plus eingeschlossen. Trotz der in der Dossierbewertung des IQWiG deutlich vorgetragenen Kritik an</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Wir begrüßen, dass das IQWiG die MONARCH 2-Studie zur Nutzenbewertung heranzieht. Die Berücksichtigung der noch laufenden und noch nicht final ausgewerteten MONARCH plus-Studie kann indes nicht nachvollzogen werden, zumal in dieser Studie nahezu ausschließlich asiatische Patienten teilnahmen und die Übertragbarkeit der chinesischen Daten auf kaukasische Patienten durchaus fraglich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der publizierten Studie MONARCH 2</p>	<p>dem Ausschluss der Studie MONARCH plus hat der pharmazeutische Unternehmer auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahren keine differenzierenden Auswertungen zu den Teilpopulationen a1 und b1 aus der Studie MONARCH plus vorgelegt, die eine weitergehende Beurteilung für die vorliegende Bewertung ermöglicht hätten.</p> <p>Vom G-BA wird die Kritik des IQWiG an der Aufbereitung der vorhandenen Evidenz durch den pharmazeutischen Unternehmer im Grundsatz geteilt. Unter Berücksichtigung des Umfangs und der Aussagekraft der vorliegenden Datenlage, insbesondere der nun vorliegenden finalen Analyse zur Studie MONARCH-2, wird eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens in den Teilpopulationen a1 und b1 trotz des Fehlens entsprechender Auswertungen aus der MONARCH plus-Studie nicht für gänzlich unmöglich gehalten. Allerdings ergibt sich dadurch eine relevante Unsicherheit in der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zu</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>den Teilpopulationen a1 und b1, die in die Aussagesicherheit mit eingeht.“</p> <p>Zur Aussagesicherheit in der Teilpopulation b1: „Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten doppelblinden Phase III-Studie MONARCH-2. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass entsprechende Auswertungen zur Teilpopulation b1 aus der MONARCH plus-Studie fehlen (siehe obenstehende Ausführungen zur Studie MONARCH plus). Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.“</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Anmerkung:</p> <p>Verzerrungspotential</p> <p><i>Das IQWiG sieht ein niedriges Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie MONARCH 2. Für weitere patientenrelevante Endpunkte wird allerdings ein hohes Verzerrungspotential konstatiert.</i></p> <p><i>Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit (Fragestellung A1, Fragestellung B1 und Fragestellung B2)</i></p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für die Studie MONARCH 2 als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Bei allen weiteren Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet.</p> <p>Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential weiterer Endpunkte kann anhand der durch das IQWiG gegebenen Begründungen nicht nachvollzogen werden. Letztendlich basiert die verlängerte Therapiezeit auf der Wirksamkeit der Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitoren. Es ist nachvollziehbar, dass eine längere Therapie zu einer numerisch höheren Rate an unerwünschten Ereignissen führt. Allerdings treten die meisten Nebenwirkungen zunächst zu Therapiebeginn bzw. in den ersten Monaten auf.</p>	<p>Zur Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:</p> <p>„...Aus der MONARCH plus-Studie fehlt eine Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen a1 und b1 bzw. eine für diese Teilpopulationen differenzierende Auswertung. Außerdem stehen finale Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie MONARCH plus noch aus, die für November 2020 erwartet werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie MONARCH</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Vorgeschlagene Änderung: Kein hohes Verzerrungspotential</p>	<p>plus in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35 a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juni 2021 als angemessen erachtet. Auflagen der Befristung: Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier 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 umfassen. Gemäß der Dossievorlage soll eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden. Für die Studie MONARCH 2 sollen die verfügbaren Ergebnisse zu dem aktuellsten Datenschnitt für das Dossier herangezogen werden....“</p>

Stellungnehmer: DGGG

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)
		Die Ausführungen zum Verzerrungspotential werden zur Kenntnis genommen.
	<p>Anmerkung:</p> <p>Ergebnisse für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale Therapie)</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p><i>Das IQWiG sieht keinen Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit Abemaciclib bei postmenopausalen Frauen mit initialer endokriner Therapie.</i></p>	<p>Zum Gesamtüberleben:</p> <p>Teilpopulation a1:</p> <p>„Mortalität</p> <p>...Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.“</p> <p>Teilpopulation b1:</p> <p>„Mortalität</p> <p>...Für das Gesamtüberleben zeigte sich für Patientinnen mit vorangegangener</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Ergebnisse für die Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie</i></p> <p>Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt primär für die Studie MONARCH 2. Im Anschluss an die Ergebnisbeschreibung der MONARCH 2-Studie werden die zur Verfügung stehenden Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus dahin gehend betrachtet, ob sie die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 unterstützen oder infrage stellen.</p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Hier muss betont werden, dass in der MONARCH 2 Studie vor allem (>90%) Patientinnen behandelt wurden, die unter endokriner Therapie progredient waren, so dass sich diese Studie nicht dazu eignet, den Effekt bei postmenopausalen Frauen mit einer initialen Therapie zu beurteilen.</p> <p>Ein Vorteil für das Gesamtüberleben ist in mehr als 3 Dekaden unter Phase III Studienbedingungen bislang bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen sehr selten beschrieben worden und konnte erst in den letzten Jahren für die CDK4/6 Inhibitoren Ribociclib und Abemaciclib an der jeweiligen Gesamtstudie nachgewiesen werden [7, 8, 12].</p>	<p>endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.“</p> <p>Teilpopulation b2: „Mortalität ...Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für prä- und perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.“</p>

Stellungnehmer: DGGG

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 Unterteilung in vier nicht stratifizierte Subgruppen ist sowohl medizinisch als auch tumorbiologisch nicht nachvollziehbar. Eine Unterteilung nach endokrin naiven und Patientinnen mit endokriner Resistenz erscheint aus Sicht der AGO e.V. einzig plausibel. Dieses spiegelt sich zudem in den Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. wieder. Hier wird nicht nach erster, zweiter und folgender Linie, sondern nach Art der endokrinen Resistenz unterschieden – somit rückt die Tumorbiologie in den Vordergrund. Dem wurde aber nicht gefolgt.</p> <p>Daher können wir nicht nachvollziehen, dass sich das IQWiG bei der Beurteilung einer prospektiven Studie auf retrospektive und insbesondere nicht stratifizierte Subgruppen mit unzureichender Fallzahl fokussiert. Zudem ist es nicht nachvollziehbar, dass die eindrucksvollen und klinisch relevanten Ergebnisse des Gesamtkollektivs weder reflektiert noch erwähnt werden. Es verwundert darüber hinaus nicht, dass sich bei der vorgenommenen Einteilung in 4 ungeplante retrospektive Subgruppen, die statistische Power leidet und sichtbare Therapieeffekte nicht mehr sichtbar sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Ergebnisse der prospektiv geplanten Gesamtstudie und nicht retrospektiver Subgruppen</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>Anmerkung:</p> <p>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Das IQWiG sieht für SUEs, schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) und Abbruch wegen UEs Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Abemaciclib. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen durch Abemaciclib fand sich bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen. Demgegenüber wurde bei Diarrhoe ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Abemaciclib gesehen. Kein signifikanter Unterschied fand sich beim Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt wurde für die untersuchten Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch Abemaciclib gesehen. Die laufende und noch nicht final ausgewertete MONARCH plus-Studie stütze gemäß Interpretation des IQWiG einen höheren Schaden durch Abemaciclib.</i></p>	<p>Aus der Gesamtbewertung zur Teilpopulation a1:</p> <p>„...In einer Abwägungsentscheidung des Vorteils in der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.“</p>

Stellungnehmer: DGGG

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><i>Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)</i></u></p> <p>Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Für den Endpunkt Brustsymptome zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p>Für den Endpunkt Armsymptome zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Armsymptome bei Patientinnen < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>Schmerz (modified Brief Pain Inventory-Short Form [mBPI-SF]) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</u></p> <p>Für die Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.</p> <p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p>Es liegen keine verwertbaren Auswertungen für die spezifischen UEs (Neutropenien [CTCAE-Grad ≥ 3] und Diarrhöen [(CTCAE-Grad ≥ 3]) vor.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>MONARCH plus-Studie: Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur Studie MONARCH 2</i></p> <p>Die wenigen vorliegenden Daten der Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus stellen die Auswertungen der Studie MONARCH 2 nicht infrage. Die Ergebnisse zu den SUEs stützen vielmehr den in der Studie MONARCH 2 beobachteten höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.</p> <p>Erneut muss betont werden, dass in der MONARCH 2-Studie weitgehend Patientinnen behandelt wurden, die unter endokriner Therapie progredient waren, also eine endokrine Resistenz aufwiesen, so dass sich diese Studie nicht dazu eignet, die erwähnten Endpunkte bei postmenopausalen Frauen mit einer initialen Therapie zu beurteilen. Es ist Konsens, dass deutlich symptomatische Patientinnen nicht mit einer endokrinen Therapie, sondern einer Chemotherapie zum Erzielen einer raschen Remission und Symptomkontrolle behandelt werden [1–4]. Selbst der Vergleich unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle zeigt trotz unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität auf [13]; [14]. In der Studie MONARCH 2 wurde ein geringer Prozentsatz der Patientinnen in der Erstlinie endokrin behandelt. Hier liegt bei der Mehrzahl der Patientinnen keine ausgeprägte Symptomatik oder eine relevante Einschränkung der Lebensqualität vor, so dass Unterschiede in Symptomatik und Lebensqualität zwischen unterschiedlichen Therapien mit den derzeit vorliegenden Instrumenten nur sehr schwer zu detektieren sind. Bei keiner der zugelassenen Vergleichstherapien konnte bislang ein Vorteil in der Lebensqualität gezeigt werden [15–19]. Bei anderen CDK4/6 Inhibitoren fand sich bei postmenopausalen Patientinnen in der ersten Therapielinie trotz eines deutlich verlängerten progressionsfreien Überlebens (PFS) bislang kein Unterschied in der Lebensqualität [5, 20].</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>Allerdings konnte gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in MONARCH 2 unter Abemaciclib länger als unter Placebo erhalten und eine Verschlechterung der Schmerzsymptomatik um 4,9 Monate verzögert war. Bis auf Diarrhoe trat eine Verschlechterung weiterer Symptome (Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, kognitive und soziale Funktion) unter Abemaciclib ebenfalls später auf [11]. Die unerwünschten Wirkungen von CDK4/6 Inhibitoren wie Ribociclib sind mittlerweile bekannt und umfassend beschrieben [21]. In erster Linie handelt es sich hierbei um hämatologische Nebenwirkungen, die durch Dosisreduktion oder Zyklusverschiebung <i>in praxi</i> gut therapiert werden können. Wichtig bei der Bewertung der Neutropenie unter CDK4/6 Inhibitoren ist allerdings, dass sich der Mechanismus grundlegend von einer Neutropenie unter Chemotherapie unterscheidet [22]. Bei einem CDK4/6 Inhibitor führt ein Zellzyklusarrest der neutrophilen Vorläuferzellen zur Neutropenie, die zumeist rasch reversibel ist. Im Gegensatz dazu beruht Neutropenie unter Chemotherapie auf einer DNA Schädigung und konsekutiver Apoptose mit oft verzögerter Erholung. Somit unterscheidet sich hier auch das Management – bei schwerer Neutropenie unter CDK4/6-Inhibitoren erfolgt lediglich die Pausierung der Therapie und bei schwerer Neutropenie unter Chemotherapie die Gabe von G-CSF, ggf. die stationäre Aufnahme und Isolation, welche wiederum zur Ängsten und Lebensqualitätsverlusten der Patientinnen führen. Insgesamt ist Abemaciclib eine klinisch gut handhabbare Therapie, welches sich auch daran zeigt, dass bei den übrigen Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen. Dies ist umso wichtiger, da die gesteigerte therapeutische Effektivität durch Abemaciclib offensichtlich nicht mit Einbußen gesundheitsbezogener Lebensqualität einhergeht. Damit gelingt es bei vielen Patientinnen, die relevante Balance aus therapeutischer Effektivität und therapiebedingter Toxizität und damit den therapeutischen Index positiv zu gestalten.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>Wir können die vom IQWiG postulierten Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Abemaciclib nicht nachvollziehen, da es sich hier um transiente und gut beherrschbare unerwünschte Wirkungen handelt. Gerade die Neutropenie fällt nicht nur geringer als unter mancher Chemotherapie aus, sondern ist auch reversibel. Zudem möchten wir an dieser Stelle betonen, dass nicht nachvollzogen werden kann, wieso die wesentlichen Morbiditätsaspekte progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht berücksichtigt worden sind, da diese Aspekte eine besondere klinische Relevanz für unsere Patientinnen und Patienten aufweisen. Jede Verlängerung der Zeit bis zu einer Chemotherapie bedeutet einen Gewinn an Lebensqualität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Realistische Bewertung transienter Nebenwirkungen im Kontext eines klinisch bedeutsamen Überlebensvorteils</p>	
	<p>Anmerkung: Ergebnisse für die Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) Gesamtüberleben</p>	<p>Zum Gesamtüberleben für die Teilpopulation b1: „Mortalität ... Für das Gesamtüberleben zeigte sich für Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein statistisch</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Das IQWiG sieht einen Hinweis für einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit Abemaciclib bei postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten hatten.</i></p> <p><i>Ergebnisse für die Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben</i></p> <p>Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt primär für die Studie MONARCH 2. Im Anschluss an die Ergebnisbeschreibung der MONARCH 2-Studie werden die zur Verfügung stehenden Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus dahin gehend betrachtet, ob sie die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 unterstützen oder infrage stellen.</p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p>Ein Vorteil für das Gesamtüberleben ist in mehr als 3 Dekaden unter Phase III Studienbedingungen bislang bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen bei endokrin vorbehandelten Patientinnen vor allem im Vergleich zu der nicht mehr adäquaten Vergleichstherapie Megestrolacetat nachgewiesen worden [23–25]. Zwischenzeitlich konnte für die CDK4/6 Inhibitoren Palbociclib und Ribociclib ebenfalls ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das Gesamtüberleben postmenopausaler Patientinnen, die endokrin</p>	signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.“

Stellungnehmer: DGGG

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>vorbehandelt waren, im Vergleich zu einer adäquaten Vergleichstherapie (Fulvestrant) gezeigt werden [8, 12, 26].</p> <p>Wir begrüßen, dass das IQWiG den signifikanten und klinisch relevanten Zusatznutzen von Abemaciclib verglichen mit Placebo anerkennt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Das IQWiG sieht für schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) und Abbruch wegen UEs Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Abemaciclib. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen durch Abemaciclib fand sich bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen sowie Schlaflosigkeit bei Patientinnen ≥ 65 Jahre. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion und soziale Funktion zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch Abemaciclib. Bei anderen untersuchten Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fand sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Die laufende und noch nicht final ausgewertete MONARCH plus-Studie stütze gemäß Interpretation des IQWiG den positiven Effekt von Abemaciclib für das Gesamtüberleben und den negativen Effekt für SUEs.</i></p>	<p>Aus der Gesamtbewertung für die Teilpopulation b1:</p> <p>„...In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben, gestützt durch die positiven Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, insgesamt die Verbesserung des therapierelevanten 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</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Morbidität</i> <i>Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)</i></p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p>Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Schlaflosigkeit bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p>erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.“</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)</u></p> <p>Für die Endpunkte Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome und Armsymptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</u></p> <p>Für die Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>Nebenwirkungen</i></p> <p>Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p>Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p>Es liegen keine verwertbaren Auswertungen für die spezifischen UEs (Neutropenien [CTCAE-Grad ≥ 3] und Diarrhöen [(CTCAE-Grad ≥ 3]) vor.</p> <p><i>MONARCH plus-Studie: Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur Studie MONARCH 2</i></p> <p>Die wenigen vorliegenden Daten der Gesamtpopulation stellen die Auswertungen der Studie MONARCH 2 nicht infrage. Die Ergebnisse unterstützen vielmehr den dargestellten positiven Effekt beim Gesamtüberleben sowie den negativen Effekt bei den SUEs.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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 unerwünschten Wirkungen von CDK4/6 Inhibitoren wie Abemaciclib sind mittlerweile bekannt und umfassend beschrieben [21]. In erster Linie handelt es sich hierbei um hämatologische Nebenwirkungen, die durch Dosisreduktion oder Zyklusverschiebung <i>in praxi</i> gut therapiert werden können. Schwerwiegende und die Patientinnen beeinträchtigende Folgen kommen nur selten, sind rasch vorübergehend und führen nicht zu einer nachteiligen Beeinflussung der Lebensqualität. Damit gelingt es bei vielen Patientinnen, die relevante Balance aus therapeutischer Effektivität und therapiebedingter Toxizität und damit den therapeutischen Index positiv zu gestalten.</p> <p>Bei der Interpretation der Nebenwirkungen muss darauf hingewiesen werden, dass es nur sehr selten zu relevanten Beeinträchtigungen der Patientinnen kommt. Auch an dieser Stelle möchten wir erwähnen, dass wesentliche und klinisch relevante Morbiditätsfaktoren, wie progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, leider nicht erwähnt und somit nicht ausreichend gewürdigt worden sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Realistische Bewertung transienter Nebenwirkungen im Kontext eines klinisch bedeutsamen Überlebensvorteils</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>Anmerkung:</p> <p>Ergebnisse für die Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten hatten)</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p><i>Das IQWiG sieht keinen Hinweis für einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit Abemaciclib bei prä- und perimenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten hatten.</i></p> <p><i>Ergebnisse (Fragestellung B2): prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben</i></p> <p>Die Ergebnisse basieren auf der Studie MONARCH 2 (Teilpopulation B2).</p> <p><i>Mortalität</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Speziell bei prä- und perimenopausalen Frauen konnte in einer Analyse der PALOMA-3-Studie ebenfalls kein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben nachgewiesen werde [26]. In der MONARCH 2 Studie wurden 114 (17%) prä- und perimenopausale Frauen randomisiert. Dieser Anteil ist vergleichbar mit dem Anteil an prä- und perimenopausalen</p>	<p>Zum Gesamtüberleben zur Teilpopulation b2:</p> <p>„Mortalität</p> <p>... Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für prä- und perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.“</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Frauen in der PALOMA-3 Studie (21%). Diese beiden Studien waren in ihrem statistischen Analyseplan nicht darauf ausgerichtet, einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil für diese Subgruppe nachzuweisen. Unter 2.2.1 wird auf die Bildung von medizinisch bzw. tumorbiologisch sinnvollen Subgruppen Bezug genommen.</p> <p>Wir bedauern, dass das IQWiG aus einer für das Gesamtüberleben signifikant positiven Gesamtstudie ungeplante und nicht stratifizierte Subgruppen herauszieht, die erkennbar zu klein sind, um einen Vorteil für das Gesamtüberleben statistisch nachzuweisen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Beurteilung der prospektiven Gesamtstudie und nicht retrospektiver kleiner Untergruppen</p>	
	<p>Anmerkung: Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Das IQWiG sieht für schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Abemaciclib. Bei anderen untersuchten Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik fand sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</i></p>	<p>Aus der Gesamtbewertung für die Teilpopulation b2:</p> <p>„...In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.“</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>Morbidität</i></p> <p><u><i>Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) bzw. den EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)</i></u></p> <p>Für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö, Brustsymptome und Armsymptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings ist der Effekt jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.</p> <p><u><i>Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</i></u></p> <p>Für die Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.</p> <p>Die unerwünschten Wirkungen von CDK4/6 Inhibitoren wie Abemaciclib sind wie oben bereits erwähnt mittlerweile bekannt und umfassend beschrieben [21]. In erster Linie handelt es sich</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>hierbei um hämatologische Nebenwirkungen, die durch Dosisreduktion oder Zyklusverschiebung <i>in praxi</i> gut therapiert werden können und in einem geringeren Ausmaß um Diarrhoe, die ebenfalls gut zu therapieren ist. Damit gelingt es bei vielen Patientinnen, die relevante Balance aus therapeutischer Effektivität und therapiebedingter Toxizität und damit den therapeutischen Index positiv zu gestalten.</p> <p>Auch hier wurden die klinisch relevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht erwähnt und somit nicht ausreichend gewürdigt.</p> <p>Bei der Interpretation der Nebenwirkungen muss zudem darauf hingewiesen werden, dass es nur selten zu relevanten Beeinträchtigungen der Patientinnen kommt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Realistische Bewertung transienter Nebenwirkungen im Kontext eines klinisch bedeutsamen Überlebensvorteils</p>	
	<p>Anmerkung: Zusatznutzen <i>Aus Sicht des IQWiG kann ein Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen durch Abemaciclib für die Teilpopulation der bislang endokrin unbehandelten postmenopausalen Patientinnen (A1) festgestellt werden. Für die endokrin vorbehandelten postmenopausalen Patientinnen (B1) besteht gemäß IQWiG ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für</i></p>	<p>„Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib wie folgt bewertet: A1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. B1) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: DGGG

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>die Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) besteht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.</i></p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <p><i>Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie)</i></p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie sowohl positive als auch negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen zeigen sich bei 2 nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen, wovon einer ein geringes und einer (in der</p>	B2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: DGGG

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>Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten</i></p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie sowohl positive als auch negative Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Maßgeblich für die Gesamtaussage ist der positive Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, für den sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt. Darüber hinaus zeigen sich in der MONARCH 2-Studie mehrere positive Effekte mit geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß aus den Kategorien nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Dem stehen negative Effekte aus der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Es ergeben sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich höheren Schaden sowie ein Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen.</p> <p>Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte und dabei insbesondere den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht infrage.</p> <p>Zusätzlich wurden bei der Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONARCH plus-Studie, die der pU nicht in seine Bewertung einschließt, berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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 verfügbaren Daten auf Basis der Gesamtpopulation unterstützen dabei den dargestellten positiven Effekt beim Gesamtüberleben sowie den negativen Effekt bei den SUEs.</p> <p>Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben (Fragestellung B1) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben</i></p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie (Teilpopulation B2) ausschließlich ein negativer Effekt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Es handelt sich dabei um einen Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3). Verwertbare Auswertungen zu spezifischen UEs liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich damit für prä- und perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung B2), ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.</p> <p>Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie ist bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere Chemotherapie zu postponieren [1–4]. Durch die beträchtliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (HR 0,757; 95%CI 0,606-0,945; P = 0,01), die durch den Einsatz von Abemaciclib erreicht wird, sehen wir <i>in praxi</i> einen klaren Vorteil für die mit Abemaciclib behandelten Patientinnen. Die beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens,</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>verbunden mit einem gut handhabbaren Spektrum an unerwünschten Nebenwirkungen, bedeutet einen eindeutigen Therapiefortschritt für Patientinnen mit einem HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom, die mit Abemaciclib behandelt werden. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir daher nicht nachvollziehen. Speziell das Aufrechnen von verlängertem Gesamtüberleben und vorübergehenden, nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen ist nicht zielführend und deckt sich nicht mit unseren Erfahrungen <i>in praxi</i> bei der Behandlung von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom.</p> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A20-32 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der zu Abemaciclib vorliegenden Literatur im Kontext der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Speziell die vom IQWiG durchgeführte <i>post hoc</i> Aufteilung des Gesamtkollektivs klinischer Studien, die einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben zeigen, nach Menopausenstatus und Vorbehandlung ist müßig und führt durch zu geringe Fallzahlen in den einzelnen Subkollektiven notwendigerweise zu einem Verlust der Signifikanz beim Gesamtüberleben. In der aktuellen Auswertung der Studie MONARCH 2 konnte das Gesamtüberleben der Patientinnen durch Abemaciclib von 37,3 auf 45,7 Monate signifikant verlängert werden (HR 0,757; 95%CI 0,606-0,945; P = 0,01) [12].</p> <p>Wir befürchten, dass – ähnlich wie bereits bei den bisherigen Dossierbewertungen zu CDK4/6 Inhibitoren zu beobachten – ein sehr effektives und international anerkanntes Präparat für Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom in Deutschland vom IQWiG nachteilig bewertet wird. Wir haben weiterhin die Befürchtung, dass durch diese negativen IQWiG- Nutzenbewertungen die Versorgung von Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in Deutschland verschlechtert wird.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

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>Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur plädieren wir für MONARCH 2 unter Berücksichtigung der vom IQWiG selbst postulierten Graduierung der Effektstärken auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Abemaciclib bei Patientinnen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des beträchtlichen Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al (2018) 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol* 29(8):1634–1657. doi:10.1093/annonc/mdy192
2. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 34(25):3069–3103. doi:10.1200/JCO.2016.67.1487
3. Thill M, Jackisch C, Janni W et al (2019) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 14(4):247–255. doi:10.1159/000500999
4. Leitlinienprogramm Onkologie L (Hrsg) (2018) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.1, September 2018, 4. Aufl. Zuckschwerdt, Germering
5. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen S-C, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A (2017) MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 35(32):3638–3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(18):1738–1748. doi:10.1056/NEJMoa1609709
7. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee K-S, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung K-H, Chakravarty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D (2019) Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 381(4):307–316. doi:10.1056/NEJMoa1903765
8. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis M de, Im S-A, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, La Cruz-Merino L de, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravarty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G (2020) Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(6):514–524. doi:10.1056/NEJMoa1911149
9. Sledge GW, JR, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, 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. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
10. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M (2015) Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 373(3):209–219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
11. Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke E-M, Andre V, Stoffregen C, Shekarriz S, Price GL, Carter GC, Sledge, George W, Jr (2020) Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist* 25(2):e243-e251. doi:10.1634/theoncologist.2019-0551
12. Sledge GW, JR, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A (2019) 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(1):116–124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782

13. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC (2003) Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21(4):588–592. doi:10.1200/JCO.2003.08.013

14. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, Fumoleau P, Jones S, Lui W-Y, Mauriac L, Twelves C, van Hazel G, Verma S, Leonard R (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20(12):2812–2823. doi:10.1200/JCO.2002.09.002

15. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A (2003) Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 21(11):2101–2109. doi:10.1200/JCO.2003.04.194

16. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, Euler M von (2000) Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 18(22):3758–3767. doi:10.1200/JCO.2000.18.22.3758

17. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, Euler M von (2000) Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 18(22):3748–3757. doi:10.1200/JCO.2000.18.22.3748

18. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JPO, Sapunar F, Martin M (2010) Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 28(30):4594–4600. doi:10.1200/JCO.2010.28.8415

19. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung K-L, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ (2016) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 388(10063):2997–3005. doi:10.1016/S0140-6736(16)32389-3

20. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(20):1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303

21. Thill M, Schmidt M (2018) Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 10:1758835918793326. doi:10.1177/1758835918793326

22. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, Sacca AI (2016) Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res* 22(8):2000–2008. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1421

23. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, Eiermann W, Wolter JM, Steinberg M, Webster A, Lee D (1998) Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 83(6):1142–1152
24. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn JL, Nasurdi C, Mennel RG, Cervek J, Fowst C, Polli A, Di Salle E, Arkhipov A, Piscitelli G, Miller LL, Massimini G (2000) Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 18(7):1399–1411. doi:10.1200/JCO.2000.18.7.1399
25. Muss HB, Wells HB, Paschold EH, Black WR, Cooper MR, Capizzi RL, Christian R, Cruz JM, Jackson DV, Powell BL (1988) Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5-year analysis--a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol* 6(7):1098–1106. doi:10.1200/JCO.1988.6.7.1098
26. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M (2018) Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(20):1926–1936. doi:10.1056/NEJMoa1810527

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	06. Juli 2020
Stellungnahme zu	Abemaciclib/Verzenio® (in Kombination mit Fulvestrant)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Abemaciclib ist ein Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.</p> <p>Am 15. Juni 2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht Nr. 927 zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V des Wirkstoffs Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant veröffentlicht. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen – insbesondere Ribociclib, Letrozol und Everolimus – nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgendem Aspekt Stellung:</p> <p>Anerkennung des „Progressionsfreien Überlebens (PFS)“ als patientenrelevanter Endpunkt für das vorliegende Anwendungsgebiet</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Anerkennung des „Progressionsfreien Überlebens (PFS)“ als patientenrelevanter Endpunkt für das vorliegende Anwendungsgebiet

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Studienendpunkt der Studie MONARCH-2. Das PFS war dabei definiert als Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression bzw. Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Progression wurde durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt. Für den Endpunkt zeigten sich in der Studie MONARCH-2 signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Abemaciclib + Fulvestrant [1].

Der Endpunkt PFS wurde vom IQWiG bei seiner Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Vom G-BA wurde das PFS bisher ebenfalls nicht als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt, so auch nicht in den Verfahren zu Ribociclib [2-4]. In seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ribociclib vom 04. Juli 2019 führt der G-BA dazu aus [4]:

„Inwieweit sich das vorliegend unter Ribociclib verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.“

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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 der Studie MONARCH-2 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 vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, und Schmerzen (EORTC QLQ-C30). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten globaler Gesundheitszustand, emotionale und körperliche Funktion.

Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA begründet die Nichtberücksichtigung des PFS vorrangig damit, dass die Eigenschaft des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bzw. die Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt sei. Die Eignung des PFS als Surrogat soll an dieser Stelle mit Verweis auf frühere Ausführungen [5] nicht erneut diskutiert werden. Wie zuletzt im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib in den Stellungnahmen vom 23. Juni 2020 erläutert, möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass aus Sicht von Novartis bisher nicht ausreichend berücksichtigt wurde, dass eine Tumorprogression in der klinischen Versorgung direkte und unmittelbare Konsequenzen hat, die therapie- und patientenrelevant sind. Hierzu zählen als Maßnahmen zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und der Wechsel der Therapie auf einen anderen Wirkstoff, um die symptomatische Progression bzw. die Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität möglichst lange hinauszuzögern.</p> <p>Die therapeutischen Konsequenzen sind auch dann patienten- und bewertungsrelevant, wenn sie auf Basis eines nicht direkt spürbaren Ereignisses getroffen werden. Tatsächlich hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Eribulin mit eben dieser Begründung die Patientenrelevanz einer Grad 3/4-Neutropenie festgestellt: Auch wenn diese nicht per se symptomatisch sei, so habe sie doch unmittelbare</p>	<p>Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progression mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konsequenzen für den Patienten, zu denen unter anderem Maßnahmen zählten, die zwingend ergriffen werden müssten, wie z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z.B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen [6]. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang, dass eine Progression für die betroffenen Patientinnen eine erheblich höhere Bedeutung hat als eine Neutropenie. Denn im Gegensatz zu einer reversiblen Verminderung der Neutrophilenzahl kann eine Progression nicht durch eine einfache Dosisanpassung oder Therapieunterbrechung rückgängig gemacht werden.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Eine Tumorprogression hat direkte therapie- und patientenrelevante Konsequenzen. Hierzu zählen z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder ein Abbruch bzw. Wechsel der antineoplastischen Therapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken. Der Endpunkt PFS ist daher patientenrelevant und in die Nutzenbewertung einzuschließen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

1. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Abemaciclib (Verzenio®) 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. 2020 [Zuletzt aktualisiert 12.03.2020; abgerufen am 06.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3608/2020-03-12_Modul4B_Abemaciclib.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2018 [Zuletzt aktualisiert 16.03.2018; abgerufen am 06.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019 [Zuletzt aktualisiert 04.07.2019; abgerufen am 06.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5883/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 2019 [Zuletzt aktualisiert 04.07.2019; abgerufen am 06.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5884/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_TrG.pdf.
5. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®) Modul 4A. Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HRpositivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie. 2017 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2017; abgerufen am 06.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Eribulin (neues Anwendungsgebiet). 2015 [Zuletzt aktualisiert 22.01.2015; abgerufen am 06.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Abemaciclib (D-531)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Juli 2020

von 10.00 Uhr bis 11.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland:**

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Shekarriz
Herr Dr. Stoffregen
Herr Dr. Schymura

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

Frau Runkel
Frau Kluge

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dannemann
Frau Janke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Menzler
Frau Dr. Friccius

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Bachhuber
Frau Dr. Denzer-Lippmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Wir haben einen Call-in-Benutzer; könnte sich dieser vielleicht identifizieren? Wer ist das? Wer ist per Telefon zugeschaltet?

Frau Runkel (Pfizer Pharma): Ich bin ergänzend zum Computer eingewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar; dann haben wir Sie. – Dann begrüße ich Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel, das sagte ich bereits. Wir haben heute einige Anhörungen zu bewerkstelligen, als Erstes Abemaciclib zur Behandlung des Mammakarzinoms in Kombination mit Fulvestrant. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Juni dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen Lilly Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, dann Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Senologie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Anwesend sein müssten für Lilly Deutschland: Frau Professor Kretschmer, Frau Dr. Shekarriz, Herr Dr. Stoffregen und Herr Dr. Schymura, ja, Frau Runkel und Frau Kluge von Pfizer, Herr Professor Dr. Hartkopf von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Frau Professor Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herr Professor Schmidt von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, ja, Frau Dr. Bachhuber, Frau Dr. Denzer-Lippmann von Novartis Pharma GmbH und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist noch jemand zugeschaltet, den ich nicht aufgerufen habe?

Herr Dr. Menzler (Daiichi-Sankyo): Frau Dr. Friccius und ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau, Frau Dr. Friccius und Herr Dr. Menzler. – Dann haben wir auch noch Frau Dannemann und Frau Janke von Roche. Jetzt müssten wir alle haben. – Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich würde Ihnen, Frau Professor Kretschmer – ich nehme an, dass Sie das machen –, das Wort erteilen, um die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte und Anmerkungen zur Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen. Dann gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. – Frau Kretschmer, Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Guten Morgen noch einmal. – Wir sind hier in Bad Homburg wieder um den Tisch herum verteilt, um Ihre Fragen zu beantworten. Damit Sie wissen, wer hier ist und wer Ihre Fragen gleich beantwortet, stellen sich die Kollegen erst einmal selber vor.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Guten Morgen! Ich bin Arzt in der klinischen Forschung und für die klinische Entwicklung von Abemaciclib in Deutschland zuständig.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich bin zuständig für die Statistik.

Frau Dr. Shekarriz (Lilly): Ich bin verantwortlich für das Dossier.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich leite die Abteilung Market Access. – Wie Herr Hecken gerade gesagt hat, sprechen wir heute über die finalen Daten der MONARCH-2-Studie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs. In der Studie haben wir die Kombination aus Abemaciclib plus Fulvestrant gegenüber Fulvestrant verglichen. Diese Patientinnen werden leider nicht mehr gesund. Deshalb ist es das Ziel, ihnen ein möglichst langes Überleben zu ermöglichen und das bei einem guten Gesundheitszustand und vergleichsweise guter Lebensqualität, und zusätzlich eine Chemotherapie und ein Tumorwachstum so weit wie möglich nach hinten zu schieben.

Die Daten, die wir eingereicht haben, belegen genau dieses: Wir verlängern die Überlebenszeit dieser Patientinnen um viele, viele Monate, verbessern die Lebensqualität, und auch der Gesundheitszustand fällt sehr positiv aus. Das heißt, die Patientinnen haben Zeit, Dinge zu tun, die für sie wichtig sind. Es handelt sich im Schnitt um Patientinnen im Alter von 60 Jahren, und sie freuen sich natürlich, wenn sie noch viel Zeit und positive Momente mit der Familie, mit Freunden und mit Dingen verbringen können, die für sie wichtig sind. Im Dossier haben wir die Daten vorgelegt, wie sich der G-BA das gewünscht hat, aufgeteilt nach Menopausenstatus und –linien. Dabei kommen dann drei Teilpopulationen heraus, die aus dieser Gesamtpopulation der ITT-Population geschnitten wurden.

Betrachten wir zuerst die Effekte auf das Gesamtüberleben. Hier zeigen wir, dass wir den Patientinnen durch die Behandlung mit Abemaciclib sieben bis 14 Monate an weiterer Überlebenszeit, an zusätzlicher Überlebenszeit bringen können. Wenn wir aber auf Dinge schauen, die wir noch zusätzlich können, so ist es die Lebensqualität, die bei diesen Patienten verbessert ist. Wir finden signifikante Effekte beim emotionalen, körperlichen und sozialen Wohlbefinden. Ein gleiches positives Bild findet sich beim Gesundheitszustand. Die Patientinnen berichten davon, dass sie weniger Schmerzen haben, weniger Erbrechen und Übelkeit, weniger unter Schlaflosigkeit leiden und auch weniger Beschwerden im Arm-Brust-Bereich haben. Diese Effekte – sowohl das Überleben als auch die bessere Lebensqualität und die bessere Symptomatik – finden sich in allen drei Teilpopulationen.

Schauen wir darauf, was wir bei den unerwünschten Ereignissen sehen, um bewerten zu können, was dieser Vielzahl an positiven Effekten potenziell gegenübersteht. Die Effekte, die wir bei den unerwünschten Ereignissen sehen, sind Laborparameter und Effekte wie Fatigue, Infektionen, abdominaler Schmerz und Diarrhö. Die therapierenden Ärzte berichten davon, dass diese Effekte gut handhabbar sind. Wir setzen für die Diarrhö Motilitätshemmer ein, und für die anderen Effekte wird die Dosis zeitweise reduziert, oder es werden einzelne Dosierungen ausgelassen, was aber die Wirksamkeit von Abemaciclib nicht beeinflusst.

Auch die zunehmenden Erfahrungen, die die Ärzte mit Abemaciclib haben, helfen dabei, unerwünschte Ereignisse zur Verbesserung der Schmerzen besser beherrschbar zu machen. Die geringen Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse, die bessere Lebensqualität und der bessere Gesundheitszustand zeigen darüber hinaus, dass die Patientinnen die unerwünschten Ereignisse im Alltag nur als untergeordnet ansehen und die positiven Effekte für sich sehr deutlich wahrnehmen.

Nehmen wir zu diesen positiven Effekten auf Überleben, Lebensqualität und Symptomatik noch die Effekte, die wir in der Gesamtpopulation sehen, hinzu – die sind im Modul V enthalten –, sehen wir, dass diese Daten mehr als unterstützt werden. An der Gesamtpopulation sehen wir die positiven Effekte, die ich gerade erwähnt habe, und auch da ist das Abwägen zu den unerwünschten Ereignissen deutlich überwogen von den positiven

Effekten. Dabei habe ich die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, die 30 Monate betrifft, und die verlängerte Zeit bis zu einem Tumorwachstum noch nicht erwähnt. In Summe können die Patientinnen von einer Abemaciclib-Therapie deutlich profitieren; sie haben ein längeres Überleben bei einer besseren Symptomatik, bei einem guten Gesundheitszustand. Die Zeit bis zu den nächsten Chemos ist deutlich verlängert, ebenso die bis zum Tumorwachstum, und das bei einer stabileren und besseren Lebensqualität. In Summe sehen wir diese positiven Effekte für alle hier diskutierten oder vorgelegten und wahrscheinlich jetzt im weiteren Verlauf zu diskutierenden Patientinnen als belegt an und sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle diese Patientinnen in der Diskussion heute als gerechtfertigt an. – Velen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Erste Frage von mir zunächst an die Kliniker, die vertreten sind: Wir haben einen Vorteil, den wir bei der Mortalität sehen. Wir haben demgegenüber aber die übliche und bereits bekannte Diskussion über die Nebenwirkungen, die wir bereits mehrfach geführt haben. Sie bezeichnen in Ihren Stellungnahmen die Nebenwirkungen – ich nehme jetzt beispielsweise die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – als transiente und gut beherrschbare unerwünschte Ereignisse. Sie führen aus, dass die Neutropenie oft geringer als bei Chemo sei und im Übrigen auch reversibel. Das ist auch das, was Frau Professor Kretschmer gerade adressiert hat, und das ist, glaube ich, einer der entscheidenden Punkte, über die wir heute ein Stück weit intensiver sprechen müssen. Wie und in welchem Verhältnis stehen die positiv zu betrachtenden Effekte bei der Mortalität, egal, ob sich das über alle Subgruppen hinaus oder nur in einzelnen Subgruppen zeigt, auch bei einzelnen Domänen der Lebensqualität? Wie stehen die zu den unerwünschten Ereignissen? Dazu hätte ich gern noch einmal eine Aussage. Wie gesagt, wir haben das schon bei den letzten Bewertungen diskutiert, bei allen Cicliben war das ein entscheidender Punkt. Deshalb ist es wichtig, dass wir noch einmal sauber herausarbeiten, wie das in der klinischen Praxis gesehen wird. – Wer möchte beginnen? – Ich habe jetzt Herrn Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es könnte auch Herr Schmidt anfangen. – Ich fasse das noch einmal zusammen: Wir haben die Diskussion über die Ciclibe seit mehreren Jahren. Es ist durchaus kritikwürdig, dass alle initialen Studien allein auf PFS als Endpunkt gerichtet waren und Overall Survival als sekundären Endpunkt genommen haben. Etwas praktisch gesagt, was wir auch manchmal den Firmen in der Beratung sagen: Ihr könnt eine Zulassung haben, aber formal erst mal wenig Geld verdienen, weil Overall Survival ein kritischer Endpunkt und der zweitgrößte Endpunkt für die Patientinnen die Lebensqualität ist.

Ich glaube, die Diskussion hier ist genauso differenziert, wie wir sie auch in der Vergangenheit versucht haben, zu führen. Wir haben eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um etwa 50 Prozent alles zusammen; das schwankt zwischen 40 und 55 Prozent. Zusätzlich haben wir jetzt durchgehend in allen Cicliben nach ausreichend langer Nachbeobachtungszeit eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In einzelnen unterschiedlich gebildeten Subgruppen finden Sie das nicht. Sie haben damit initial sogar den Aufschlag gemacht, als Sie die Subgruppe für Palbociclib gebildet hatten, weil dann ein Überlebensvorteil herauskam. Wir haben es zuletzt bei Ribociclib diskutiert und sehen es jetzt bei Abemaciclib.

Dagegen ist deutlich aufzuwerten und die Patientinnen darüber aufzuklären, dass alle diese Präparate ein Nebenwirkungsprofil haben. Wir haben bei den anderen beiden – Palbo- und Ribociclib – gesehen, dass vor allem die Neutropenie relevant ist. Es war ein Lerneffekt auf

klinischer Seite, dass die Neutropenie weitestgehend eine Laborveränderung ist, die nicht zu einer erhöhten Rate febriler Neutropenien und bei uns auch nicht zur Gabe prophylaktischer Präparate wie G-CSF geführt haben. Abemaciclib unterscheidet sich in seiner Struktur auch im Nebenwirkungsspektrum etwas von den beiden anderen Cicliben. Das hat auch die Zytopenie, aber in geringerem Ausmaß. Dafür hat es als charakteristische Nebenwirkung, das tritt bei über 80 Prozent der Patientinnen formal initial auf, eine Diarrhö. Die Diarrhö ist aber – das können die beiden anderen Kollegen vielleicht noch ausführen –, durch das eigentlich üblich eingeführte Managementprogramm, das alle Praxen inzwischen draufhaben, wirklich gut beherrschbar.

Sie haben uns schon einmal kritisiert, wenn wir sagen, dass es beherrschbar ist, dass das ein Schönreden sein könnte. Ich glaube, hier können wir sagen, da hat sich in den letzten drei bis vier Jahren ein Standard etabliert. Er beginnt mit den üblichen Medikamenten wie Loperamid und ist dann wirklich gut beherrschbar. Trotzdem: Wir nehmen das ganz ernst, und wenn Sie die Zahlen aus der Zulassungsstudie sehen, ist die Rate der Abbrecher unter Abemaciclib mit 11 Prozent gegenüber gut 3 Prozent im Kontrollarm in der Tat höher. Ich glaube, der wichtige Punkt ist für uns der methodische, den wir auch beim letzten Mal diskutiert haben.

Das Vorgehen heute, nicht nur beim Mammakarzinom, aber ganz besonders beim Mammakarzinom, ist, dass Patientinnen differenziertest über Nutzen gegen Schaden aufgeklärt werden. Alle Erfahrungen zeigen, dass es für die Frauen der höchste Gewinn ist, länger zu leben. Die etwas platte Formel – wir haben es auf die Formel gebracht: Länger leben minus Diarrhö hat keinen Wert. Es ist nicht das, was die Frauen erleben. Auch ein Leben mit einer managbaren Diarrhö ist für die Frauen lebenswert. Insofern können wir diese starken Abzüge in dieser Saldierung so nicht nachvollziehen. Für uns hat diese ESMO-Skala eine hohe Wertigkeit bekommen, weil wir an sich damit validiert haben. Da hat Abemaciclib den zweithöchsten Wert, nämlich eine Vier, bekommen. Das reflektiert vor allem die eben von Frau Kretschmer zitierten Daten, aber in Form von Overall Survival und damit einer Verlängerung bis zur Zeit einer Chemotherapie.

Also, zusammenfassend für uns: Es passt in dasselbe Muster hinein. Die Ciclibe machen eine Lebenszeitverlängerung. Das Profil ist so, dass die Frauen das als managbar erleben. – Jetzt habe ich aber schon ganz lange geredet und Herrn Schmidt alles weggenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich als Nächstes von den Klinikern Herrn Professor Schmidt, Frau Professor Lüftner, Herrn Professor Hartkopf. Dann hat Frau Dr. Müller noch eine Frage.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Es ist tatsächlich so, dass Kollege Wörmann die wesentlichen Punkte oder gewissermaßen alle Punkte, die man beleuchten kann, ganz klar geschildert hat. Die Saldierung sehen wir definitiv als höchst problematisch. Aus Patientensicht ist das ein Abwägen eines wirklich relevanten Punktes, nämlich eine bedeutsame Überlebenszeitverlängerung, also nicht nur die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sondern mittlerweile sogar das, was wir immer erreichen wollten, die reale Überlebenszeitverlängerung, abgewogen mit beherrschbaren Nebenwirkungen. Das hat Kollege Wörmann schon geschildert. Ich meine, klar, wir hatten am Anfang eine Lernkurve, aber ich denke, das kann man in Deutschland über die Onkologie hinweg sagen: Diese Lernkurve ist mittlerweile eigentlich beherrscht und in der täglichen Praxis kein reales Problem. Von daher sehe ich das für die Deutsche Gesellschaft auch so und ähnlich, wie es die anderen

Kollegen wahrscheinlich auch sehen, dass wir hier einen realen und beträchtlichen Zusatznutzen haben. Wenn man sich das obere Konfidenzintervall nach den Kriterien des IQWiG anschaut, ist dies durchaus im Bereich des beträchtlichen Zusatznutzens.

Vielleicht noch ein Wort zu dem, was wir immer wieder diskutiert haben: Die Filetierung gewissermaßen einer insgesamt positiven Studie, die letzten Endes mit ihrer Fallzahlkalkulation als Gesamtstudie geplant war, dann in mehrere Untergruppen – maximal vier Untergruppen; okay, hier sind es nur drei Untergruppen – – Dass durch die verringerte Fallzahl in diesen Untergruppen, für die die Studie nicht gepowert war, manches formal nicht signifikant ist, erschließt sich eigentlich auch dem Nichtstatistiker relativ einfach. Lange Rede, kurzer Sinn: Wir sehen für Abemaciclib auch einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Jetzt habe ich Frau Lüftner, Herrn Hartkopf, dann eine Frage von Frau Müller. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich möchte nur kurz etwas ergänzen, weil sich das mit den Lernkurven bei den beiden Vorrednern so anstrengend anhörte. Es ist allerdings ganz einfach: Die Patientinnen bekommen prophylaktisch ein Rezept für Loperamid mit. Dieses Päckchen mit Tabletten legen sie in die Schublade, und wenn der erste Durchfall kommen sollte, sind sie ausgerüstet. Das heißt, die Zahlen aus der Studie sowohl an Inzidenz wie auch die Dauern von Diarrhöen hat mit dem aktuellen Alltag nichts zu tun. Ich gebe meinen Patientinnen außer der Prophylaxe auch einen prophylaktischen Termin und freue mich dann immer, wenn sie nicht kommen. Dann ist meine Sprechstunde entzerrt, weil sie dessen nicht bedürfen, wenn sie entsprechend beraten sind und die prophylaktische Medikation zu Hause haben. Somit sehe ich das Problem genau wie meine Kollegen eigentlich im Alltag heute nicht mehr gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das Meiste ist schon gesagt worden. Ich kann mich meinen Vorrednern nur anschließen. Vielleicht eine Sache, die ich bei den letzten Anhörungen immer wieder gesagt habe: Die Entscheidung, eine Therapie durchzuführen, ist keineswegs eine Entscheidung, die einmal mit der Patientin getroffen wird, dann macht diese Patientin die Therapie, und wir lassen sie damit alleine, sondern das ist eine ständige Interaktion zwischen Patientin und Arzt. In dieser Interaktion werden sowohl die Nebenwirkungen als auch die Wirkung stetig neu bewertet. Wir machen in der Regel auch Verlaufskontrollen. Wir schauen uns an, ob Metastasen kleiner oder zumindest nicht größer werden. Die Patientin hat Nebenwirkungen oder eben nicht, kann diese selber bewerten, auch ihre Lebensqualität zu jedem Zeitpunkt besser bewerten, als wir das mit Fragebögen können. Ich glaube, diese Interaktion ist ganz wichtig, sodass wir stets über das Fortführen und über den Nutzen einer Therapie mit der Patientin individuell diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt Frau Müller, dann Frau Wieseler und dann Herr Hastedt. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eigentlich zwei Fragen. Ich stelle einmal die erste, die eigentlich – fürs Protokoll – die Wiederholung einer Frage ist, die ich bei Ribociclib schon gestellt habe. Alle Fachgesellschaften haben jetzt beim Vorteil Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation

saldiert gegen die Nebenwirkungen. Bei Aufteilung in Teilpopulationen wurde der OS-Vorteil hier nur in einer Teilpopulation signifikant, und die Hazard Ratios haben sich auch stärker unterschieden als bei Ribociclib. Für die Prämenopausalen war sie besonders niedrig. Jetzt ist meine Frage noch einmal, damit wir es im Protokoll haben: Sie haben diese Gruppen sowohl nach Erst- und Zweitlinientherapie als auch nach Menopausenstatus als biologisch und medizinisch schlecht begründbar kritisiert. Könnten Sie aus Ihrer klinischen Praxis hierzu etwas mehr ausführen, welche Unterschiede, wenn es die gibt, welche Gemeinsamkeiten es gibt, insbesondere bei Prognose und bei prädiktiven Parametern versus Therapieansprechen sowohl zwischen Erst- und Zweitlinie beim fortgeschrittenen metastasierten Mammakarzinom als auch bei postmenopausalen bzw. prämenopausalen Patientinnen, die in der Regel unter irgendeiner Art einer ovariellen Ablation stehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte beginnen? Ich sehe Herrn Schmidt, der hat die Hand gehoben. Die anderen können einfach das Händchen heben, ich habe Sie alle im Blick.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist eine berechtigte Frage. Es gibt Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patientinnen. Natürlich hat man das Gefühl, dass sehr junge Patienten vom Standpunkt der Hormonproduktion oft eine etwas höhere Dynamik haben. Sie haben es eben schon angedeutet. Die Patientinnen – und das ist eigentlich weltweiter Standard – bekommen seit geraumer Zeit, so sie in der metastasierten Situation noch prämenopausal sind, zum Aromatasehemmer oder zu Fulvestrant automatisch eine ovarielle Suppression. Einen gewissen Unterschied, wie gesagt, gibt es zumindest schon gefühlt, dass man doch immer wieder den Eindruck hat, dass gerade die jüngeren einen etwas rascheren Verlauf haben als ältere Patientinnen.

Zur Frage Erst- und Zweitlinie: Auch da, muss man sagen, gibt es prognostische Unterschiede. Natürlich ist es naheliegend, dass Patientinnen, die schon in der Zweitlinie sind, die bereits eine Linie erhalten haben, tendenziell ein kürzeres verbleibendes Überleben haben als Patienten in der Erstlinie. Das berücksichtigen wir auch bei der Auswahl der Medikamente. Unterm Strich muss man allerdings sagen, wir würden uns jetzt nicht davon leiten lassen, einer prämenopausalen Patientin der Zweitlinie grundsätzlich andere Therapien als das effektivst Mögliche – und das sind im Moment die CDK-4/6- Inhibitoren, wenn man endokrin basiert drinbleiben möchte – zu geben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann mich dem nur anschließen. Es ist viel diskutiert und immer wieder wiederholt. Zweit ist schlechter als erst, prä ist schlechter als post, drei Metastasen Lokalisationen sind schlechter als zwei und eine. Das sind alles Subgruppenanalysen, die wir gerne betrachten können, weil sie einen etwas steileren Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven haben, aber es ist müßig; denn es gibt keinen prädiktiven Faktor für den CDK-4/6-Inhibitor, und das Delta und die Hazard Ratio ist üblicherweise für alle dieser nicht künstlichen, aber prognostisch etwas differenzierenden Gruppen das Gleiche. Das heißt, im klinischen Alltag mache ich das nicht; denn es macht keinen Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Ergänzung Herr Hartkopf? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Normal ist, glaube ich, der Punkt wichtig, den Herr Schmidt eben machte. Für uns ist das schon wichtig. Wie Sie sich erinnern, die erste Studie mit Palbociclib hatte Cyclin-Genexplosion als Marker mit drin. Wir sind schon sehr interessiert, Marker zu finden, die die Patienten differenzieren, aber bisher hat sich das nicht bewährt, weder ein klinischer noch ein biologischer Parameter. Ganz formal, wenn ich es richtig in Erinnerung habe, waren in der Gruppe der prämenopausalen und der perimenopausalen Patientinnen 46 Patienten; das ist eine Zwei-zu-Eins-Randomisierung. Daraufhin jetzt eine Wertigkeit zur Nutzenbewertung abzuleiten, ist eigentlich nicht machbar. Wenn obendrein noch die Daten zwischen den Cicliben unterschiedlich sind, dann ist das – ich wiederhole es noch mal – hypothesengenerierend für zukünftige Studien, aber nicht für diese Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich kann mich dem, was Frau Lüftner und die anderen Herren gesagt haben, anschließen. Ich glaube, ein wichtiger Punkt ist: Es gibt keinen prädiktiven Marker, und bei den klinischen Subgruppen kommt über alle CDK-4/6-Inhibitoren eigentlich ein ähnliches Bild heraus. Wir haben natürlich die Unterschiede in der Gesamtprognose von erster zu zweiter Linie, einer zu zwei Metastasen, wie Frau Lüftner das gesagt hat, aber der Effekt der CDK-4/6-Inhibitoren, das heißt, wenn man sich die Hazard Ratio anschaut, ist in allen klinischen Subgruppen über alle CDK-4/6-Inhibitoren sehr ähnlich und konsistent. Das spricht aus klinischer Sicht doch für eine sehr robuste Datenlage, dass dieser Effekt auch möglichst exakt so vorhanden ist, wie er jetzt durch die Studien vorgegeben wird. Natürlich sind wir auf der Suche nach Markern, mit denen wir Patienten identifizieren können, die vielleicht besonders oder auch nicht von den CDK-4/6-Inhibitoren profitieren. Auf jedem großen Kongress werden andere Markersets dargestellt. Aber wenn man ehrlich ist, hat man bisher noch keinen validen Marker gefunden, mit dem man Ansprechen von nicht Ansprechen differenzieren könnte, sodass es aus klinischer Sicht State of the Art ist, dass wir bei den Patienten CDK-4/6-Inhibitoren einsetzen würden, wenn sie die als Vortherapie noch nicht hatten. Das wäre sowohl in der ersten als auch in der zweiten Linie das Mittel der Wahl, egal, ob prä- oder postmenopausal, wenn wir eine Chemotherapie vermeiden möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt noch mal Frau Müller, und dann haben wir Frau Wieseler und Herrn Hastedt.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Ich habe jetzt primär mitgenommen, dass es in der Prognose schon Unterschiede gibt. Frau Lüftner hat das sehr griffig zusammengefasst: Secondline schlechter als Firstline und prämenopausal tendenziell schlechter als postmenopausal, dass Sie aber die Therapielinie und auch den Menopausenstatus hier nicht als prädiktives Therapieansprechen sehen. So habe ich das mitgenommen. Da ist, denke ich, eine Differenzierung wichtig. Es gibt zwei Faktoren. Einer ist: Gibt es bezüglich des Therapieansprechens beim Overall Survival wirklich Unterschiede in den Subgruppen? Der zweite hängt mit der Prognose zusammen und zeigt sich in bestimmten Subgruppen, die vielleicht eine bessere Prognose haben; ein möglicher Vorteil erst später, weil einfach das Versterben später stattfindet. Ich denke, das ist ein wichtiger Punkt.

Dann noch einmal meine Frage: Das ist etwas schwierig, wenn ich auf Ribociclib eingehe. Aber da ist das IQWiG so vorgegangen, dass es in der Erstbewertung für das Overall Survival allerdings nur die Gesamtpopulation herangezogen hat, in der zweiten Bewertung für die kleinere Subgruppe die Gesamtpopulation ergänzend herangezogen hat. Das war

datenbasiert. Da wurden die Hazard Ratios angeschaut, die in den verschiedenen Subgruppen und in der Gesamtpopulation fast identisch waren. Die Effektrichtung war natürlich Abgleich. Hier liegen die weiter auseinander. Das IQWiG hat die Gesamtpopulation nicht für das Overall Survival herangezogen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Sind die Daten weniger reif? Hier zeigt sich der OS-Vorteil in den Subgruppen, die in der Secondline postmenopausal kleiner sind. Das sind auch die, so habe ich das mitgenommen, die die schlechteste Prognose haben. Bei den prämenopausalen ist die Gruppe sehr klein, aber die Hazard Ratio ist noch deutlich günstiger. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen? Gibt es bei den CDK-4/6-Inhibitoren Unterschiede? Eigentlich ist ein datenbasiertes Vorgehen, wie das IQWiG das macht, wünschenswert. Oder sehen Sie diese Differenzierung bei dem Hazard Ratio als Zufallseffekt, dass die alle positiv sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich habe gesehen, dass sich Herr Professor Schmidt gemeldet hat. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist natürlich die alte Subgruppenfrage. Wie ich eingangs schon bemerkte, halte ich es ehrlicherweise für problematisch, eine Studie, die fallzahlkalkuliert war für einen Gesamteffekt, den man hoffentlich sehen will oder eben nicht sehen kann, also, hier sieht man ihn ja – – Das ist für die Gesamtstudie alles berechnet worden. Je tiefer wir in die Teilpopulationen hineingehen, desto eher geht logischerweise die Fallzahl herunter, damit die statistische Power, und das öffnet aus meiner Sicht mehr oder minder zufälligen Effekten Tür und Tor, die man da durchaus sehen kann, und im Zweifelsfall auf jeden Fall einem Verlust der Signifikanz, wenn die Subgruppen zu klein werden. Ich muss ganz ehrlich sagen: Ich würde mir im Zweifelsfall immer die ausreichend gepowerte Gesamtstudie anschauen, auch wissend, dass wir zwar gewisse prognostische Unterschiede zwischen prä und post und zwischen Erstlinie und Zweitlinie sehen, aber im Grundsatz dann doch der Effekt der jeweiligen Therapie vergleichbar ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Hartkopf meldet sich.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Man muss bei dieser Teilung in die Teilpopulationen A1 und B1 auch eine Sache bedenken: Das ist nicht die klassische Firstline-Patientin, die hier als A1 definiert worden ist, sondern das waren alles Patienten, die den Einschlusskriterien der MONARCH-Studie entsprechend relativ rasch nach der adjuvanten Therapie oder noch während der adjuvanten endokrinen Therapie einen Progress hatten. Also, das ist nicht die klassische Patientin, die zehn Jahre nach der Erstdiagnose Metastasen im Blutbild hat oder de-novo metastasiert ist. Das sind alles Patienten, die eine endokrine Resistenz haben, das heißt, entweder unter endokriner Therapie im metastasierten Setting einen Progress hatten – die wurden dann als B1 bezeichnet – oder unter der adjuvanten endokrinen Therapie einen Progress hatten. Die wurden als A1 bezeichnet. Aber aus klinischer Sicht ist das erst einmal ein sehr ähnliches Patientenkollektiv. Das sind die Patienten, die wir, zumindest der klinischen Praxis jetzt entsprechend, eher mit Fulvestrant und nicht mit einem Aromatase-Inhibitor behandeln würden, wie das auch in der Studie gemacht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Frau Müller, beantwortet das Ihre Frage? – Dann Frau Wieseler, Herr Hastedt und Frau Teupen. Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde auch noch mal auf diesen Punkt eingehen wollen, weil Frau Müller ganz richtig ausgeführt hat, ob wir einen Unterschied zwischen Abemaciclib und Ribociclib sehen. Da ist die Frage: Woran kann das liegen? Wir haben uns, das hat Frau Müller richtig dargestellt, bei Ribociclib dafür entschieden, diese Gesamtpopulationsdaten für die Interpretation ergänzend heranzuziehen, weil wir da eine vollkommene Parallelität dieser Effektschätzer hatten. Das ist bei Abemaciclib in der Tat vollkommen anders. Wir gehen da von 0,54 bis 0,81, das sind schon relevante Unterschiede in der Effektschätzung. Natürlich hätten wir gerne für jede dieser Subgruppen eine vollkommen gepowerte Studie, das ist richtig. Da würden wir uns wohler fühlen; die haben wir aber nun einmal nicht. Wir sehen zum Beispiel in der B1, die ganz klar die kleinere Subpopulation ist, statistisch signifikante Effekte, die wir in der A1, der größten Subpopulation, nicht sehen. Das alles weist für mich darauf hin, dass wir doch Unterschiede im Effekt haben und von meiner Seite noch einmal die Frage: Wie können wir das interpretieren? Was können die Gründe für das Ergebnis sein, das wir hier sehen? Wir können auf der einen Seite Dinge vermuten. Nun haben wir aber hier ein konkretes Ergebnis. Ich glaube, damit müssen wir uns auseinandersetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt habe ich Herrn Schymura, Herrn Wörmann, Herrn Schmidt, Herrn Hartkopf. – Herr Schymura, bitte.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich würde gern noch mal kurz über diese OS-Resultate diskutieren. Wenn wir uns die Ergebnisse in der Subpopulation anschauen, liegen die Hazard Ratios schon sehr ähnlich beieinander. Wir dürfen nicht vergessen: Wenn wir uns die Konfidenzintervalle anschauen, sehen wir eine sehr starke Überlappung. Das heißt, würde man einen Interaktionstest durchführen – das haben wir jetzt nicht –, bin ich mir sehr sicher, dass der negativ wäre. Wir haben zusätzlich die ganzen Subgruppenanalysen auf OS in den Teilpopulationen durchgeführt und sehen da keine relevanten Interaktionen. Bei der Gesamtstudie, der ITT-Population, wurden, glaube ich, über 20 Subgruppenanalysen durchgeführt, und da waren auch keine auffällig. Das heißt, man sieht hier, und das ist wirklich so: Das Hazard Ratio schwingt immer links/rechts zu dem Ergebnis, das man in der Gesamtpopulation sieht, aber wirkliche Abweichungen sieht man nicht. Man sieht insbesondere bei der B2, die eine sehr niedrige Fallzahl hat, dass es einmal stärker ausreißen kann – man muss auch sagen: zum Vorteil von Abemaciclib mit einem Hazard Ratio von fast 0,5 –, aber ich glaube, die Daten sind nicht dazu geeignet, darüber zu diskutieren, ob die Effekte stärker oder schwächer sind. Wie hier schon angedeutet wurde, ist das hypothesengenerierend, und es könnte auch dafür dienen, dass man zukünftige Studien anders aufzieht und dann noch einmal untersucht, wie der Effekt in den konkreten Subpopulationen ist. So, wie die Daten aktuell aussehen, ist für mich der Effekt beim OS und auch bei den meisten anderen Endpunkten über alle Teilpopulationen gegeben und genauso wie eine ITT-Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Jetzt Herr Wörmann, Herr Hartkopf, Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte daran erinnern, dass wir in der ersten Bewertung zu Abemaciclib in diesem Verfahren darüber diskutiert haben, ob Patienten mit viszerale Metastasen eine bessere Prognose haben als Patienten ohne viszerale Metastasen. Damals kam in dem Vorschlag von Lilly heraus, dass es für Patienten mit

viszeralen Metastasen einen erheblichen Zusatznutzen geben sollte. Worauf ich hinaus möchte, ist, dass ich bezüglich der Interpretation von kleinen Gruppen zurückhaltend sein möchte. Ja, ich glaube, wir sind uns in der Community alle einig: Wir hätten gerne eine große vergleichende Studie der Ciclibe, um zu schauen, welche Patienten, welche Patientengruppe, auch präspezifiziert, von welcher der drei Ciclibe am meisten profitiert. Das haben wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Deshalb bleibe ich dabei, das ist hypothesengenerierend, aber ich finde es schwierig, hier kleine Subgruppen zu analysieren. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Dem kann ich mich nur anschließen. Wir haben in der Studie mit Ribociclib, weil das als Vergleich gefallen ist – – Tatsächlich waren die Kollektive A1 und B1 vom Patientenkollektiv deutlich unterschiedlicher, als es hier ist, weil auch Patienten, die zum Beispiel de-novo-metastasiert waren oder die eine de-novo-metastasierte Erkrankung hatten, in die A1-Gruppen eingeschlossen werden durften. Wir hatten trotzdem einen ähnlicheren Effektschätzer gehabt. Hier haben wir ein homogeneres Kollektiv und einen unterschiedlicheren Effektschätzer. Jetzt ist die Frage an die Kliniker gestellt worden, wie wir das interpretieren. Ganz ehrlich – und da schließe ich mich, wie gesagt, wieder dem, was eben schon gesagt worden ist, an –, das ist Kaffeesatzleserei. Wir zerlegen hier eine Studie, die für eine bestimmte Studienteilnehmerzahl gepowert war, in Subpopulationen und wundern uns, wenn wir da kleine Abweichungen finden, und versuchen, die im medizinischen Kontext zu interpretieren, stoßen auf Dinge, die auch per se vielleicht nicht ganz schlüssig oder unlogisch erscheinen. Ich denke, wenn wir diese Fragen beantworten wollen, braucht man große Studien, die jedes Kollektiv für sich ausreichend gepowert untersuchen. Diese Daten haben wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt habe ich Herrn Professor Schmidt und Frau Professorin Lüftner.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Es ist bereits alles gesagt. Von daher ziehe ich zurück. Je mehr man in kleine Subgruppen geht, das wissen die Statistiker viel besser als ich, entdeckt man früher oder später eine statistische Signifikanz, auch wenn sie gar nicht real vorhanden ist. Ich denke, wenn man eine große Studie in der Gesamtpopulation hat, ist man gut beraten, sich diese Daten anzuschauen, und es ist aus meiner Sicht wenig sinnvoll, jetzt zu sehr in Subgruppen zu gehen. Man sollte in der nächsten Studiengeneration – im Idealfall natürlich mit diesen Hypothesen, die man jetzt generieren oder nicht generieren kann – Studien prospektiv planen. Das wäre das Ideale. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich musste jetzt beim Hören sehr schmunzeln, weil wir genau das gemacht haben, was wir eigentlich immer tun sollen, ohne eine indirekte cross trial comparison gemacht zu haben. Es ist immer schön, nachzudenken. Aber ich erzähle meinem Assistenten immer, dass es eigentlich verboten ist, daraus Schlüsse zu ziehen, gerade in einem Bereich, der sich so auf Methodik bezieht, umso mehr. Selbst wenn man mir persönlich so einen Head-to-Head-Vergleich anbieten würde, würde ich mir sehr wohl überleben, ob ich meine Patientinnen in so einer Studie randomisieren wollte. Ich glaube ernsthaft für mich persönlich: Es gibt wichtigere Fragestellungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt, Frau Teupen, Herrn Mayer vom GKV-Spitzenverband. – Herr Hastedt als Nächster.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe mehrere Fragen, aber ich bleibe erst einmal bei diesem Thema. Ich habe mich über manche Aussagen schon ein wenig gewundert. Ich sehe es so wie Frau Wieseler. Also, eine Hazard Ratio in der Spannbreite von 0,5 bis 0,8 beim Gesamtüberleben ist nicht sonderlich ähnlich. Das ist schon rein vom Hazard Ratio her betrachtet ein relativ heterogenes Ergebnis, denke ich. Was vielleicht auch noch diskutiert werden sollte, ist: Bei den Cicliben generell haben wir häufig in den Studien, wenn es um das mediane Überleben ging, eine relativ große Differenz gesehen; so auch hier. Wenn man sich aber anschaut, wie knapp signifikant die Gesamtüberlebenseergebnisse geworden sind, dann spricht das meiner Ansicht nach dafür, dass wir eine relativ große Streubreite innerhalb dieser Patientengruppen und innerhalb dieser Studienkollektive haben. Das würde meiner Ansicht nach eher auf heterogene Patientengruppen, die wir ohnehin schon dort haben, hindeuten und nicht unbedingt dafür sprechen, dass man diese Patientengruppen weiter zusammenfassen müsste.

Außerdem ist es so, dass sowohl die Zulassung als auch die S3-Leitlinie nach Therapielinien differenzieren, was die Empfehlungen und die Zulassungen angeht. Der G-BA hat diese Patientengruppenaufteilung nicht erst seit Kurzem so gemacht, sondern bisher ist der G-BA durchgehend so verfahren. Man muss, glaube ich, im Blick behalten, dass das bezogen auf die Zielpopulationsgröße in den einzelnen Patientengruppen verglichen mit anderen onkologischen Anwendungsgebieten sehr große Patientengruppen sind, die wir beim Mamma-Ca haben. Bei anderen onkologischen Anwendungsgebieten stellen sich alle Fragen, so berechtigt sie auch sind, die hier hinsichtlich der Auftrennung oder Zusammenfassung von Patientengruppen diskutiert wurden, auch. Trotzdem ist es Gang und Gäbe, dass man die Patientengruppen nach Therapielinie unterscheidet, wie der G-BA das in diesem Anwendungsgebiet jetzt mehrfach gemacht hat. Ich möchte Sie bitten, noch einmal dazu Stellung zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Ich habe Herrn Schymura von Lilly und Frau Lüftner dazu. – Bitte schön, Herr Schymura.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Wir dürfen nicht vergessen, warum wir hier sind: Wir reichen bei unserer Befristung früher ein, weil wir jetzt schon finale Daten haben, weil das OS signifikant war. Das sehen wir in der ITT-Population; das sehen wir, wenn wir die Population herunterbrechen bei den postmenopausalen Patienten, und das sehen wir auch, wenn wir es weiter runterbrechen, in der Zeitlinie. Wenn wir uns die Punktschätzer anschauen – Sie sagen, die schwingen sehr stark –, das kann ich überhaupt nicht nachvollziehen. Was deutlich wichtiger ist, ist, dass man sich die Konfidenzintervalllage anschaut. Es ist jetzt schwierig, ich versuche es übers Video. Wenn Sie Konfidenzintervalle haben, die so auseinander liegen, dann haben Sie eine Interaktion. Diese Konfidenzintervalle sind fast identisch. Von daher kann man in keinsten Weise davon sprechen, dass hier unterschiedliche Effekte vorliegen. Wir dürfen auch nicht vergessen, dass das mediane Überleben in beiden Populationen mindestens ein halbes Jahr beträgt; also immer zum Vorteil von Abemaciclib; es geht ihnen nie schlechter. Das ist nicht das Einzige, was wir hier haben: Wir sehen für die Zeiten bis zur nächsten Chemotherapie durch diese Population bessere Ergebnisse. Wir sehen die Zeiten bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Lebensqualität, in der Symptomatik. Das sind sehr

überzeugende Ergebnisse bei Abemaciclib. Das alles ist für mich ein sehr stimmiges Bild, dass die Patienten unter Abemaciclib, unabhängig von der Subpopulation nicht nur länger leben, sondern es ihnen auch länger besser geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Jetzt Frau Lüftner dazu. Ich frage Frau Müller: Sie hatten sich gemeldet, auch zu diesem Komplex? Nachfrage? Ansonsten ist Herr Hastedt noch dran. Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Nein, ein anderer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehme ich Sie unten drunter. – Okay, Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wir haben jetzt sehr viel aufgespaltet und zerteilt, um uns dann wieder zu fragen: Warum ist das unterschiedlich? Ich muss sagen: Wir müssen sehen, dass dies bei alledem Patientinnen sind, die noch eine gewisse Lebenserwartung haben und was danach kommt, macht das Ganze unabsehbar heterogen; denn wenn man mich fragt, wie vielen Patientinnen ich nach der endokrinen Therapie noch fünf Linien Chemotherapien anbieten kann, muss ich sagen: der Vielzahl. Das heißt, an sich macht diese Frage wenig Sinn. Sie ist zwar akademisch berechtigt und wichtig, draufzuschauen, aber sie ist nicht zu beantworten, weil wir die Daten danach nicht haben. Das bringt uns nach meinem Verständnis in eine nicht beantwortbare und geradezu hilflose Situation, weil das dann nicht mehr geht. Man kann auch davon ausgehen, dass, wenn die Therapeuten nicht völlig absurd reagiert haben, die meisten dieser Patientinnen, wenn sie im reinen Fulvestrant-Arm waren, irgendwann in ihrer Lebensgeschichte noch einmal einen CDK-4/6-Inhibitor bekommen haben. Das würde ich auch noch nach der dritten Linie Chemotherapie machen, wenn mir nichts anderes einfällt. Das ist zwar wichtig zu betrachten, aber nicht lösbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt zurück zu Herrn Hastedt. Sie hatten mehrere Fragen, haben Sie eben gesagt. Dann kommt Frau Teupen, dann Herr Mayer und danach Frau Müller. – Herr Hastedt, Sie haben noch mal das Wort.

Herr Dr. Hastedt: Mir ist immer noch nicht so ganz klar geworden, was hier der Unterschied zu anderen Anwendungsgebieten ist. Wir bestimmen in der Onkologie regelhaft Patientengruppen nach Therapielinie. Aber gut, das lasse ich jetzt mal beiseite. – Ich hatte noch eine Rückfrage zu den Nebenwirkungen. Vorhin wurde gesagt: Den Patienten wird dann einfach eine Packung Loperamid mit nach Hause gegeben und dann geht das alles seinen Gang, dann können die sich selber behandeln, wenn sie Durchfälle bekommen. Aus den Daten, die wir vorgelegt bekommen haben, geht hervor, dass um die 15 Prozent, wenn ich das richtig gesehen habe, der Patienten unter Abemaciclib nicht nur einfache Durchfälle bekommen, sondern tatsächlich Durchfälle vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Meines Wissens ist das keine Bagatelle. Können Sie dazu bitte noch etwas sagen? Ist es dann auch mit der Packung Loperamid, die man im Nachttischschrank liegen hat, getan, oder ist es bei diesen 15 Prozent doch ein bisschen problematischer?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, Sie waren das eben mit der Packung. Dann dürfen Sie auch anfangen. Dann kommt Herr Wörmann und dann Herr Stoffregen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Man kann alles bagatellisieren, wenn man es nur will. Also, Fakt ist, dass eine Prophylaxe grundsätzlich hilft, sowohl die Inzidenz der schweren Diarrhöen wie auch die Dauer absolut zu kopieren. Das ist etwas, was wir nicht erst machen, seitdem wir CDK-4/6-Inhibitoren benutzen, sondern diese Lernkurve haben wir, wenn man ehrlich ist, schon vor 15 Jahren gemacht, als wir die ersten Tyrosinkinase-Inhibitoren eingeführt haben. Das ist ein Fakt. Genau das ist nicht die Bagatellisierung, dass wir das laufen lassen, wie ich, glaube ich, eindeutig gesagt habe. Hier bekommen die Patienten auch prophylaktische Termine. Aber Patienten müssen wir nicht, nur weil es Spaß machen könnte, den guten Effekt zu sehen, in die Klinik holen. Wie gesagt: Sie kommen dann nicht, weil sie nicht müssen. Das halte ich für eine exquisite Therapieführung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe noch eine Rückfrage. – Wenn der Durchfall aber relativ gut kontrollierbar ist, warum sind dann in der Studie bei 15 Prozent tatsächlich so hohe Schweregrade aufgetreten? Hätte man da nicht vorher schon etwas tun müssen und können? Hätte sich in der Studie nicht abbilden müssen, dass man die Diarrhöen so gut in den Griff bekommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Frau Lüftner, Herr Wörmann, Herr Stoffregen dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beantworte die zweite Frage nicht, warum die Studie so gelaufen ist. Diese Frage müssen die Firmen selbst beantworten. Herr Hastedt, es ist, glaube ich, ganz wichtig und das ist vielleicht der wichtigste Punkt: Es darf überhaupt nicht der Eindruck entstehen, dass hier eine Nebenwirkung von uns bagatellisiert wird. Wenn wir das in der Realität sehen, sind das zehn- bis 30-minütige Aufklärungen der Patientin mit schriftlichem Informationsmaterial, mit einem Umgehensplan, wie sie mit einer möglichen Diarrhöe umgeht, mit einer sehr differenzierten Staffelung der Dosierung, zum Beispiel von Loperamid. Das ist alles andere als eine Bagatellisierung. Ich hoffe, dass Sie das nicht wirklich so aufgefasst haben. Das ist überhaupt nicht der Punkt. Das ist ein aufwendiges Vorgehen. Es ist allerdings in der Praxis und in vielen Praxen – und darauf bestehe ich – eine Lernkurve gewesen. Deshalb kann ich mir vorstellen, dass sich das in der Studie anders abgebildet hat als später, als wir alle wussten, wie kritisch das ist, und die Patienten berichtet haben, wie belastend das ist.

Ich möchte noch ganz kurz die erste Frage von Ihnen beantworten. Das Mammakarzinom hat dahin gehend eine gewisse Besonderheit in der Erst- und Zweitlinientherapie, als dieselben Medikamente, die da eingesetzt werden, in der adjuvanten Situation auch schon eingesetzt wurden. Das ist völlig anders als bei einem aggressiven Lymphom. Da gibt es einen Schock als Erstlinientherapie, und die Zweitlinientherapie hat nie einen Schock. Insofern ist das schon eine Besonderheit, dass es eine Ähnlichkeit der Therapie gibt. Deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme vorsichtig ausgedrückt, dass es eine Ähnlichkeit zwischen Erst- und Zweitlinientherapie gibt, weil die Patientinnen exakt dieselbe Therapie vorher schon bekommen haben, nur in unterschiedlichen Situationen. Das kann adjuvant, zum Beispiel über fünf Jahre Tamoxifen oder länger, oder die Erstlinientherapie gewesen sein. Das ist schon eine Besonderheit des Mammakarzinoms.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner hat zurückgezogen. – Herr Stoffregen.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Ich möchte zur MONARCH-2 noch etwas nachtragen, was die Diarrhö angeht. Die tritt besonders häufig in den ersten vier Wochen auf, und das ist ein Zeichen dafür, dass diese Patientinnen möglichst rasch auf eine Dosierung eingestellt werden können, mit der sie langfristig behandelt werden können. Ganz kurz noch, was die Gesamtabbruchrate angeht: Von den 440 Patienten haben alleine in der MONARCH-2-Studie nur sechs Patientinnen die Therapie wegen einer Diarrhö abbrechen müssen. Erste Berichte, obwohl große Real-World-Daten noch fehlen, sagen wir mal bei 1.000 Patienten, kamen von einem Poster, wo die Patientinnen wegen einer anderen Fragestellung auch elektronische Apps verwendet haben. Bezüglich der Grad-3-Toxizität ist von den Patientinnen selber nur noch 1,3 Prozent an Grad 3 angegeben worden, was immer noch zu viel ist, aber vielleicht zeigt, dass hier eine Learning Curve ist, dass die Anwender wirklich über die Zeit lernen, das Ganze rasch aufzufangen und mit einer Dosierung adäquat anzupassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stoffregen. – Jetzt habe ich eine Frage an Herrn Hastedt. Haben Sie eine Nachfrage zur Diarrhö, oder haben Sie eine neue Frage? Dann würde ich nämlich Frau Teupen und Herrn Mayer vornehmen.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe keine Rückfragen mehr, ich hätte vielleicht nur noch einen Kommentar zu Herrn Wörmann. Diese Besonderheit, dass man in der adjuvanten Situation Arzneistoffe einsetzt, die dann auch in der palliativen Situation wieder infrage kommen, das sehen wir in der Onkologie häufiger, dass Chemotherapien oder zunehmend auch Checkpoint-Inhibitoren adjuvant gegeben werden können und dann auch die Empfehlung für die palliative Therapiesituation sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt, für diesen Kommentar. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und dann Herrn Mayer vom GKV-SV.

Frau Teupen: Wir hätten folgende Frage: Einige Stellungnehmer kritisierten, dass der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie nicht dargestellt wurde. Vielleicht können die Experten aus Ihrer Perspektive sagen, wie wichtig dieser Endpunkt ist oder auch die Frage: Müssten er sich in der Überlebensqualität widerspiegeln, oder wie hängen die Sachen miteinander zusammen? Das ist kein einfaches Thema im G-BA. Da würde uns die Experteneinschätzung sehr helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte dazu? – Herr Professor Schmidt, bitte. – Sie müssen sich wieder entmuten, Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Meine Lernkurve ist diesbezüglich sehr flach, tut mir leid. – Das ist eine ganz wesentliche Frage, die man jetzt nicht ridicülisieren sollte. Letztendlich gehen wir schon davon aus, dass es für die Patienten ein Vorteil ist, möglichst lange keine Chemotherapie zu bekommen. Es gibt zwar orale Chemotherapien, es gibt auch Therapien, die eigentlich von der Handhabbarkeit und vom Nebenwirkungsprofil für die Patienten ganz günstig sind, aber man darf nicht vergessen, dass es auch viele andere Chemotherapien gibt, die dann einen obligaten Haarausfall, eine Alopezie, machen. Das ist für viele Patienten nachvollziehbarerweise ein gewisses Problem. Von daher wäre ich eigentlich auch dafür, die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie aufzuführen. Wenn Sie sich an unsere erste

Stellungnahme und dieses Thema CDK-4/6-Inhibitoren erinnern – – Die begleitet uns schon seit einigen Jahren in der Diskussion. Das war in den ersten Jahren, als man noch keine Gesamtüberlebensdaten hatte, durchaus immer wieder ein Argument, das vorgebracht wurde, das allerdings, wenn ich mich recht erinnere, durchaus aus methodischen Gründen vonseiten des IQWiG bzw. des G-BA eher nicht überbewertet wurde.

Jetzt haben wir die Daten fürs Gesamtüberleben, und natürlich ist das Gesamtüberleben deutlich hochwertiger zu betrachten als die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, die auch immer eine gewisse Individualität hat, bei welcher Art von Therapeut man ist. Da gibt es sicherlich Kolleginnen und Kollegen, die eher zu einer Chemotherapie tendieren oder wie in meinem konkreten Fall versuchen, die Patientinnen in solchen Situationen möglichst lange endokrin zu behandeln. Aber jetzt haben wir knallharte Daten für das verlängerte Gesamtüberleben, sodass sich diese Frage eigentlich nicht mehr übermäßig stellen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Schymura und Frau Lüftner noch dazu. – Herr Schymura.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich wollte nur kurz rückfragen, Frau Teupen, ob ich das richtig verstanden habe, dass wir die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie nicht dargestellt haben? Hatten Sie das eben gesagt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Frau Teupen hat die Kliniker nach der Bedeutung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie aus ihrer Sicht gefragt; alte Diskussionsrunde, die der G-BA mehrfach in vorherigen Beschlüssen, wie es eben von Herrn Schmidt dargestellt worden ist, behandelt hat. Meiner Erinnerung nach haben wir die Frage, ob das relevant ist oder nicht, im Kern insoweit offengelassen, als wir in diesen Altbeschlüssen gesagt haben: Wir sehen hier auch unerwünschte Ereignisse. Wir sehen hier Nebenwirkungen, die in ihrem Grad, in ihrer Ausprägung vielleicht dem nahekommen, was auch eine Chemotherapie an Nebenwirkungen zeigen würde, und deshalb ist das immer so ein bisschen „eierig“ – in Anführungszeichen – in den Vorbeschlüssen behandelt worden, und das wollte Frau Teupen jetzt noch mal abfragen: Ist das ein eigenständiger Parameter? Herr Schmidt hat gesagt: für ihn ja, andere sehen das anders, weil es auch orale Darreichungsformen von Chemotherapeutika mit weniger gravierenden Nebenwirkungspotenzialen, also kein Haarausfall etc. pp. gibt. Er sagt aber, es gibt andere, die sehen das anders. Aber, um Herrn Schmidt wörtlich zu zitieren – ich sehe Sie, Frau Lüftner –: Es gibt jetzt knallharte Überlebensdaten, sagt Herr Schmidt, und deshalb ist die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie vielleicht hübsch und auch ganz nett, wenn man darüber diskutiert, aber sie ist jedenfalls im Wege der überholenden Kausalität aus seiner Sicht durch diese Überlebensdaten ein Stück weit in den Hintergrund gerückt. – Herr Schmidt, ich hoffe, ich habe Sie richtig wiedergegeben.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Absolut. Ich fühlte mich verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, siehste, es ist ja hübsch, wenn mich wenigstens einer versteht. Das ist nicht immer der Standard, weder hier noch zu Hause, aber gut. Wir arbeiten dran. Das war das, was er sagte. – Jetzt habe ich Frau Lüftner und dann gehen wir weiter.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde mich gerne noch ein wenig für die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie starkmachen, sowohl in diesem speziellen Fall wie auch für die Zukunft; denn wir werden perspektivisch drei Linien von kombinierter endokriner Therapie für

unsere Patientinnen haben, sodass die Zeit bis zur Chemotherapie notgedrungenenerweise Gott sei Dank etwas länger werden wird. Selbstverständlich sind auch Chemotherapien managbar, aber die Art der Toxizität und vor allen Dingen die Bidiversibilität der Toxizität ist natürlich bei den Chemotherapien viel ausgeprägter. Ich kann nur immer wieder sagen: Polyneuropathie, Knochenmarksinsuffizienz – das sind Nebenwirkungen, die wir hier nicht haben. Diese genannten sind gegebenenfalls therapiekompromittierend für Nachfolgetherapien. Insofern bin ich ein heftiger Verfechter: Je später man eine Chemotherapie bekommt, desto besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Frau Teupen, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Herrn Mayer vom GKV-SV.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte eigentlich etwas anderes sagen, aber noch einmal zum letzten Themenpunkt: Frau Lüftner, das haben Sie schon bei der ersten Anhörung gesagt. Leider hat Sie der G-BA ignoriert. Ich denke, es ist zu Recht intensiv diskutiert. Herr Wörmann hat an dieser Stelle das Stichwort PFS plus angebracht. Damals, vor Jahren, war es tatsächlich so, wie Herr Schmidt gesagt hat, dass nämlich die individuellen Gründe sowohl des Patienten als auch des Arztes, wann er mit der nächsten Chemotherapie beginnt, sehr individuell sind und im Rahmen einer Studie kaum abprüfbar ist, ob es möglicherweise an Nebenwirkungen der Vortherapie oder an sonstigen Gründen liegt, warum sich eine Patientin oder ein Arzt erst einmal für ein therapiefreies Intervall ausspricht oder möglicherweise doch direkt beginnt. Ich dachte, die Diskussion wäre schon erledigt, aber gut, dann werden wir das in den nächsten Anhörungen wieder intensiv diskutieren können.

Ich wollte mich eigentlich kurz noch einmal zu der Initialfrage vor Stunden melden, hätte ich fast gesagt, von Frau Müller und Frau Wieseler, die auf die unterschiedlichen Patientengruppen des G-BA angesprochen haben. Ich hätte mir eigentlich von den klinischen Stellungnehmern mehr gewünscht, inhaltlich diese unterschiedlichen Patienten zu differenzieren und Argumente pro oder kontra dieser Gruppen zu finden, als ein Powerproblem methodischer Natur anzusprechen, weil das, glaube ich, nicht ihre ureigene Disziplin ist. Ich würde mir sehr wünschen, wenn Sie diese Patienten inhaltlich ein wenig charakterisieren, die der G-BA auch vorgenommen hat, zu kritisieren, zu unterstützen oder zu widerlegen, dass die Gruppen nicht unterschiedliche Patienten adressieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das war jetzt die maximale Provokation. – Herr Hartkopf fängt an und dann machen wir die drei anderen danach.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): In der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie haben wir dieses Problem adressiert. Wir haben nicht statistisch adressiert, sondern sind tatsächlich darauf eingegangen, ob diese Patientenkollektive auch klinisch und biologisch, möchte ich mal sagen, sehr unterschiedlich sind. Das habe ich eben schon einmal gesagt. Ich halte die Gruppen A1 und B1 aus klinischer Sicht für nicht sehr unterschiedlich, weil die Gruppe A1 kein klassisches Firstline-Kollektiv ist, sondern es handelt sich hierbei um Patientinnen – das haben Herr Schmidt bzw. Herr Wörmann gesagt –, die der Besonderheit des Mammakarzinoms Rechnung getragen haben. Die Gruppe A1, die hier als Firstline definiert ist, sind alles Patientinnen, die im Rahmen der endokrinen adjuvanten Therapie bzw. kurz

nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie einen Progress hatten und deshalb biologisch und klinisch sehr ähnlich sind wie die B1-Gruppe und deshalb aus klinischer Sicht das gleiche Therapieregime bekommen. Wir behandeln die gleichartig, wir betrachten die gleichartig. Deshalb sind beide korrekterweise gemeinsam in die Normalstudie eingeschlossen worden und sollten auch nicht getrennt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. – Herr Schmidt, Sie hatten sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Danke, Herr Mayer. Ich verspreche, dass ich während dieser Anhörung das Wort „Power“ nicht mehr in den Mund nehmen werde. Inhaltlich ist es natürlich ein Unterschied, Patienten in der Erstlinie versus in der Zweitlinie. Die meisten Studien sind so aufgebaut. Prämenopausale Patienten sind natürlich anders als postmenopausale Patienten. Das heißt wenn man die prämenopausalen Patienten endokrin behandelt, würden diese auf jeden Fall gewissermaßen künstlich durch ein GnRH-Analogum in die Postmenopause versetzt werden. Aber die spannende Frage ist: Warum hat man die Anmutung, dass es möglicherweise bei diesen Subgruppen überhaupt Unterschiede geben sollte? Da muss man sich eigentlich immer in der Wissenschaft fragen: Habe ich denn eine Hypothese, bevor ich die ganzen statistischen Tests darüberrollen lasse, eine Hypothese, warum eine prämenopausale Patientin auf Abemaciclib besser oder schlechter ansprechen sollte, wenn sie in der Erstlinie ist, als eine postmenopausale Patientin in der Zweitlinie. Ich persönlich lasse mich gerne von anderer Stimme verbessern, aber ich sehe derzeit zumindest noch keine Hypothese, die tragfähig wäre, in diese Subgruppen zu gehen, warum es nachvollziehbar ist, dass es einen Unterschied geben sollte. Deshalb denke ich: Ich bleibe dabei, ohne das Wort „Power“ zu wiederholen. Es ist, glaube ich, in diesen kleinen Subgruppen eher Kaffeesatzleserei. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Ich finde, die Diskussion zu den Patientengruppen läuft im Moment ein wenig studienzentriert. Es ist so, dass generell in der Patientengruppe A1 anders, als Sie das jetzt sagten, Herr Hartkopf – – Ich glaube, Sie hatten sich auf die Studie bezogen. Generell sind da auch Patientinnen drin, die im metastasierten Stadium diagnostiziert wurden. Generell glaube ich, kann man auch nicht abstreiten – das hat Herr Schmidt schon gesagt, dass man grundsätzlich davon ausgehen muss, dass eine Patientin, die sich in der zweiten Therapielinie befindet, kürzer zu leben hat als eine Patientin, die sich in der ersten Linie befindet. Mir ist die Frage noch nicht ausreichend beantwortet, warum die Zulassungsbehörde bei sehr vielen Arzneimitteln zum Mammakarzinom ganz klar in eine Erst- und Zweitlinie differenziert. Das ist eigentlich das übliche Vorgehen. Die S3-Leitlinie differenziert im Prinzip auch danach.

Ich finde es ungünstig, immer zu argumentieren, dass diese Patientengruppen so klein wären. Die Patientengruppen sind relativ klein, wenn man diese Studie in die Patientengruppen aufteilt, die der G-BA basierend auf Zulassung und Leitlinie hier definiert hat. Aber wenn man sich die Zielpopulation in diesen Patientengruppen anschaut, haben wir kaum irgendwann in der Onkologie einmal so große Patientengruppen, wie hier beim Mamma-Ca. Unserer Ansicht nach wäre es der Erkrankung und der Relevanz dieser Erkrankung schon angemessen, wenn man in diesen Patientengruppen entsprechend differenzierte Daten vorlegen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Jetzt habe ich als Erstes Herrn Hartkopf, dann Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Zulassungsbehörde sagt nicht erste oder zweite Linie, sondern sie sagt nach endokriner Vortherapie. Genau das wurde hier gemacht. Ich weiß jetzt auch nicht, woher der – – Wir reden doch gerade über Abemaciclib, und deshalb halte ich es für wichtig, sich darüber zu unterhalten, was tatsächlich die A1-Gruppe ist, die in dieser Studie betrachtet wurde. Die A1-Gruppe – und da muss ich widersprechen – waren keine Patientinnen mit de-novo metastasiertem Mammakarzinom, sondern Patientinnen, die nach endokriner Vortherapie oder unter endokriner Vortherapie progredient waren, und diese endokrine Vortherapie konnte im adjuvanten Setting oder im metastasierten Setting beginnen. Das macht für mich klinisch und biologisch Sinn. So sieht das auch die Zulassungsbehörde. Die sagt nicht, das müssen Patienten in der ersten oder zweiten Therapielinie sein, sondern sie bezieht sich auch auf die endokrine Vortherapie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kein weiterer Kommentar, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, danke. – Sonstige Ergänzungen dazu? – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Herr Hartkopf, Sie haben jetzt für die A1 wieder von der Studie aus gesprochen. Aber die Patientengruppe A1 sind postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie. Das sind auch diejenigen, die im metastasierten Stadium erst diagnostiziert wurden, die fallen als Zielpopulation auch in diese Patientengruppe hinein. Darauf hatte ich abgezielt. Es ist generell ein Problem, dass selbst diese Patientengruppen, die der G-BA hier aufgemacht hat, immer noch relativ heterogen sind. Wie gesagt, diese Patientengruppen sind verglichen mit anderen onkologischen Anwendungsgebieten insgesamt eigentlich relativ groß.

Vielleicht noch zum Anwendungsgebiet und zur Zulassung von Abemaciclib: Sie haben Recht, das ist von der Zulassungsbehörde etwas nebulös formuliert, was die Therapielinie angeht. Dennoch bezieht sich die Zulassungsbehörde auch auf das metastasierte Stadium bei der initialen endokrinen Therapie. Nach einer endokrinen Therapie – und wir haben auch noch die ganzen Zulassungen der endokrinen Therapien drumherum – ist es der Regelfall, dass die Zulassungsbehörde in den Zulassungen sehr explizit auf Erstlinie, Zweitlinie etc. abstellt. Also, es ist nicht so, dass es im Anwendungsgebiet Mamma-Ca, was die endokrinen Therapien angeht, völlig abwegig wäre, hier nach Therapielinien zu unterscheiden. Das macht die Zulassungsbehörde schon regelhaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Jetzt habe ich Herrn Schmidt. Herr Schmidt, bitte dran denken, „Power“ nicht mehr erwähnen.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Wird gemacht. – Zur letzten Frage. Es ist absolut richtig, Erst- und Zweitlinie spielt auch in anderen Studien eine Rolle. Aber da ist es eher die Frage: Wie ist die Studie gelaufen? Die allermeisten Studien, die ich mit nicht endokrinologischen oder endokrinen Medikamenten überblicke, sind schon an die Linie gekoppelt, was klar definiert ist: In die Studie dürfen nur Erstlinienpatienten hinein. Dann ist es natürlich klar, dass

die Zulassungsbehörde sagt: Okay, hier sind nur Erstlinienpatienten behandelt worden, wir können die Zulassung also nur für die Erstlinie oder umgekehrt für die Zweitlinie, wenn andere Patienten in der Studie behandelt worden sind, erteilen.

Ich wollte allerdings zu dem initialen Ansatz von Ihnen noch mal den Punkt machen. Haben Sie denn eine Erklärung, eine Hypothese, warum die prämenopausale Patientin der ersten Linie jetzt auf Abemaciclib in diesem konkreten Fall anders ansprechen sollte als die postmenopausale Patientin in der zweiten Linie? Ich muss ganz ehrlich sagen: Ich sehe nirgendwo eine Hypothese, auch wenn zugegeben die Hazard Ratios durchaus etwas unterschiedlich sein könnten. Die Hypothese sollte immer das Erste sein, das man sich überlegt, bevor man in Subgruppen geht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt.

Herr Dr. Hastedt: Es geht nicht nur um prä- und postmenopausal, sondern auch um die Therapielinie. Aber jetzt haben Sie die Prä- und Postmenopausalen angesprochen. Auch da gibt es klar differenzierte Zulassungen. Wir haben unterschiedliche Arzneimittel zur Auswahl, die als Standardtherapien in der zVT eingesetzt werden können, und die Leitlinie differenziert auch bei den therapeutischen Empfehlungen, was prä- und postmenopausal angeht. Diese Patientengruppen, die wir schon in zig -Ciclib-Beschlüssen hatten, hat sich der G-BA nicht ausgedacht, sondern das ist letztendlich fußend auf den Leitlinien und auf den Zulassungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich lausche ganz interessiert diesem akademischen Gespräch. Das ist hoch inspirierend. Ich darf nur vonseiten der Kliniker sagen: Wenngleich wir hier sozusagen bevorzugt die Zweitlinie andiskutieren, wird das im Alltag und im Leben in der Firstlinie entschieden werden. Das heißt, was wir hier besprechen, ist hochinteressant, aber die überwiegende Mehrzahl – ich sage jetzt mal: über 90 Prozent aller Patientinnen – wird das sowieso in der Firstline bekommen. Das heißt, unser Gespräch ist hochakademisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir so einfach zur Kenntnis. – Herr Schymura, und dann würde ich Schluss machen wollen.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich versuche, es kurz zu machen. Ich wollte das von Herrn Hastedt nicht unwidersprochen stehen lassen. Sie haben gesagt, wir sollen uns nicht auf die Studie kaprizieren, sondern in den größeren Kontext schauen, sagen aber gleichzeitig, dass wir hier sehr heterogene Effekte vorliegen haben. Dazu möchte ich ganz entschieden sagen: Das sind keine heterogenen Effekte. Wir haben in der Gesamtpopulation über 20 Subgruppenanalysen durchgeführt. Wir haben das auf Subpopulationsebene gemacht. Wir sehen keine relevanten Interaktionen. Das heißt, der Effekt von Abemaciclib ist wirksam, unabhängig von der Population, in die wir hineinschauen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Herr Hastedt noch mal und dann: Feierabend.

Herr Dr. Hastedt: Ich will nicht lange auf das eingehen, was vom pU gesagt wurde. Nur vielleicht: Subgruppenanalysen und die Untersuchung auf Effektmodifikation sind natürlich auch von der Power abhängig, über die Sie jetzt mehrfach gesprochen haben.

Ich hatte noch eine andere Frage, eine Bitte an den pU; und zwar möchte ich Sie bitten, uns zu erläutern, warum Sie uns letztlich einen unvollständigen Studienpool eingereicht haben und was aus Ihrer Sicht das Problem mit der MONARCH-plus-Studie ist, die Sie uns nicht aufbereitet haben. Ich werde aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme nicht ganz schlau. Ich habe einmal nachgeschaut. Das IQWiG hatte schon in der Nutzenbewertung zur Erstbewertung auf die Relevanz dieser Studie hingewiesen. Damals lag nur noch kein Datenschnitt vor. Also eine große Überraschung dürfte es nicht sein, dass das IQWiG diese Studie als relevant eingestuft hat. Können Sie bitte sagen, warum Sie uns die nicht vorgelegt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Shekarriz.

Frau Dr. Shekarriz (Lilly): Wir haben die MONARCH-2-Studie vorgelegt, weil wir hier einen finalen Datenschnitt haben. Die Befristung vom G-BA bezog sich explizit auf die MONARCH-2-Studie. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine reifen OS-Daten existierten, haben wir die jetzt mit dem Dossier eingereicht. Sie bietet aus unserer Sicht derzeit die stärkste, die aussagekräftigste Evidenz, weil es finale Daten sind, aber auch, weil die Patientenpopulationen am meisten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die MONARCH-plus-Studie wurde speziell für die chinesische Zulassung konzipiert. Es handelt sich dabei um Interimsdaten, die derzeit vorliegen, und aus dem Grund haben wir dann die MONARCH 2 eingereicht.

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

Frau Dr. Müller: Ich mache es ganz kurz. Ich habe eine Frage an den pU. Das IQWiG hat kritisiert, dass für die lang diskutierten Neutropenien und Diarrhöen keine Time-to-Event-Analysen vorgelegt wurden. Die Raten wurden ergänzend dargestellt, eigentlich für beide deutliche Nachteile. Ich habe in Ihrer Stellungnahme auf Seite 7/8 nicht nachvollziehen können, welche Folgerung Sie daraus ziehen. Sie haben das zwar adressiert. Können Sie etwas dazu sagen, wie Sie den Stellenwert von Time-to-Event-Analysen im Unterschied zu Rates hier sehen. Weil wir diese Endpunkte ausführlich diskutiert haben, wäre es wichtig, dass wir Time-to-Event-Analysen hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Schymura und dann Frau Wieseler noch mal.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Wir haben uns bei dem Safety-Vorgehen konsistent an unsere Ersteinreichung gehalten. Das heißt, wir haben für alle aggregierten Daten Time-to-Event-Analysen vorgelegt; das sind die UE, die SUE, die CTCAE Grad > 3 sowie Therapieabbruch komplett oder einer Medikation. Wir denken, die Safetyfaktoren sind so vollständig dargestellt. Zusätzlich haben wir die Inzidenzraten der häufigsten UE und der anderen UE dargestellt. Da haben wir bereits die neuen Schwellen des IQWiG vorweggenommen, sind bei den SUE mit einer Grenze von 2 Prozent sogar unter der vom IQWiG geforderten von 5 Prozent. Das heißt, diese Daten sind alle transparent vorhanden. Wir wissen, dass die Diarrhöen frühzeitig auftreten und transient sind. Aus unserer Sicht ergibt sich hier kein weiterer Erkenntnisgewinn. Der Zusatznutzen aus den Safetyendpunkten ist bereits in den aggregierten Daten saldiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde das gern zur Vollständigkeit zusammenfassen. Es ist richtig, dass Sie, obwohl wir die Notwendigkeit, die MONARCH plus zu zeigen, beschrieben haben, dazu keine Daten nachgereicht haben. Es ist auch so, dass Sie generell keine Time-to-Event-Analysen für die spezifischen UE nachgereicht haben, obwohl wir das als notwendig beschrieben haben. Wir haben vermutlich eine unterschiedliche Behandlungsdauer. Wir entnehmen das der unterschiedlichen Zahl der Zyklen, über die wir eine Information haben. Auch die Information zur Behandlungsdauer, haben Sie in Ihren Stellungnahmen nicht nachgereicht. Ich halte auch insbesondere das Fehlen der Time-to-Event-Daten für die spezifischen UE in dieser Situation, in der wir uns in dieser Form mit den UE beschäftigen müssen, doch für einen Mangel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schymura, bitte schön.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich bleibe dabei, was wir gesagt haben: Wir haben die Time-to-Event-Analysen für die aggregierten UE dargestellt. Wir haben uns an die Vorlagen der damals noch geltenden Verfahrensordnung gehalten. Wir dürfen nicht vergessen, dass bei einer Vielzahl der SUE und auch der CTCAE Grad > 3 sehr geringe Ereignisraten vorliegen. Das heißt, die Time-to-Event-Analysen und die Kaplan-Meier-Kurven wären sehr schwierig zu interpretieren, oder es würde kein weiterer Erkenntnisgewinn vorliegen. Wir haben die Daten zu den Diarrhöen und Neutropenien klar dargestellt, auf UE, schwere UE und SUE-Ebene, und aus unserer Sicht ist das Nebenwirkungsprofil somit klar dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Stellungnahme. – Ich habe jetzt keine weitere Wortmeldung mehr. Dann nehme ich an, Frau Kretschmer, Sie machen den Kehraus und die Zusammenfassung aus Ihrer Sicht.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich fasse kurz zusammen, wie wir heute diskutiert haben. Ich glaube, es ist deutlich geworden, dass die jetzt finalen Daten, und das haben die Kliniker in breiter Unterstützung bestätigt, die OS-Daten sehr überzeugend sind. Die Erwartung war schon auf Basis der Ersteinreichung so. Jetzt haben wir es wirklich schriftlich: Sieben bis 14 Monate ist das, was wir hier sehen. Die 14 Monate sind bei den CDK-4/6-Inhibitoren bisher unerreicht. Ganz wichtig: Wenn wir das in diesen Teilpopulationen sehen, spricht: die Effekte dreigeteilt sehen, wir sehen es auch ungeteilt, wenn wir die Gesamtpopulation hinzuziehen. Da sind es 9,4 Monate für die Gesamtgruppe. Da kann man jetzt noch mal kleiner gehen, wenn man die Postmenopausalen anschaut. Auch da ein deutlicher Zugewinn, nahe an die zehn Monate – die genauen Zahlen suchen meine Kollegen gerade –, also sehr konsistente Überlebensdaten.

Wir haben sehr lange darüber diskutiert, was das Slicing mit der Studie macht. Ich nehme das Wort „Power“ nur einmal in den Mund. Die Power wird dadurch ein wenig kompromittiert, nichtsdestotrotz immer wieder zu sagen, die Effektschätzer liegen alle auf der gleichen Seite. Die Heterogenität, die wir viel diskutiert haben, existiert nach unserer Ansicht nicht. Die Konfidenzintervalle sind überlappend. Für uns ist das nicht weiter überraschend, aber für uns stellt sich das sehr, sehr konsistent dar. Was wichtig ist: Es geht hier um Patientinnen, die aufgrund der guten Behandlung, die wir bereits in Deutschland haben, glücklicherweise noch eine lange Zeit zum Überleben haben. Aber die Patientinnen werden nicht mehr gesund. Wir

sind im palliativen Setting. Das heißt, wir sollten alles dafür tun, dass die Patientinnen diese Zeit sehr gut und sehr lange verbringen können.

Dann komme ich zu dem zweiten Punkt, den wir diskutiert haben oder vielleicht nicht in dem Ausmaß diskutiert haben, was gerechtfertigt ist, die Symptomaten, über die wir hier reden: Wir haben zahlreiche Aspekte. Schlaflosigkeit ist durch Abemaciclib reduziert. Die Beschwerden im Arm-Brust-Bereich sind reduziert. Wir haben Erbrechen und Verstopfung, was bei den Patientinnen in der Studie nicht mehr so deutlich aufgetreten ist wie unter Fulvestrant. In Summe kommen weitere Aspekte hinzu. Auch die leider nur kurz angedeutete Lebensqualität bei diesen Patientinnen ist im Vergleich zu Fulvestrant besser. Ich glaube, das ist das Wichtige, worauf man abzielen muss. Das Sahnehäubchen darauf ist, dass die wirklich sehr überzeugenden Daten zur Lebensqualität den Unterschied zu dem machen, was bisher in der Therapie vor den CDK-4/6 und im speziellen logischerweise Abemaciclib vorhanden war. Deshalb sehen wir den beträchtlichen Zusatznutzen, auch wenn wir die unerwünschten Ereignisse daneben halten; auch darüber wurde diskutiert. Wenn wir die daneben halten, überwiegen deutlich die positiven Effekte, die wir zahlreich diskutiert haben. Deshalb unsere Einschätzung und der gerechtfertigte Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen, über die wir heute diskutiert haben, geteilt oder ungeteilt, das Ergebnis ist eindeutig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, für diese Einschätzung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Danke an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was heute diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen und eine entsprechende Entscheidung treffen. Danke schön. Damit beende ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:24 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

Vorgang: 2019-B-245 Abemaciclib

Stand: Dezember 2019

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“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für:

- das HER2/neu-positive Mammakarzinom

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
- 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
- Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 16. März 2018 und 4. Juli 2019

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 L01XE50 Verzenio®	Zugelassenes 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.“
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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Aromatase-Inhibitoren (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. • 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.

Aromatase-Inhibitoren (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®	Megestat® ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezurrenente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
---	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Medroxyproges- teronacetat L02AB02 MPA Hexal®	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <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 = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
--------------------------------------	--

Monoklonale Antikörper:

Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden.
------------------------------------	--

PARP-Inhibitoren:

Olaparib L01XX46 Lynparza®	Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.
Talazoparib L01XX60 Talzenna®	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zytostatika:

<p>Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®</p>	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie • Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.
<p>Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac®</p>	<p>Capecitabin medac wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. • als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
<p>Docetaxel L01CD02 Taxotere®</p>	<p>Taxotere ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Die Taxotere-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.</p> <p>Taxotere ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.</p> <p>[Weitere Indikationen: Adjuvante Therapie; HER2-überexprimierendes Mammakarzinom].</p>
<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom. <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
<p>Liposomales Doxorubicin L01DB01 Caelyx®</p>	<p>Caelyx® ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.</p>
<p>Epirubicin L01DB03 Riboepi®</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Eribulin L01XX41 Halaven®	Halaven ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
5-Fluorouracil L01BC02 Fluorouracil- GRY®	<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat- GRY®	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Mitomycin L01DC03 Urocin®	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] <ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Paclitaxel L01CD01 Bendatax®</p>	<p>BENDATAX ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab, bei Patientinnen, die den humanen, epidermalen Wachstumsfactor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Anthrazyklin-haltige Therapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>Als Monotherapie ist BENDATAX für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder nicht angezeigt ist.</p>
<p>Paclitaxel Nanopartikel L01CD01 Abraxane®</p>	<p>Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®</p>	<p>Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <p>[...] soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom.</p>
<p>Vinorelbin L01CA04 Navelbine®</p>	<p>Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	14
3.3 Systematische Reviews.....	20
3.4 Leitlinien.....	59
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	79
Referenzen	81
Anhang	84

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AI	aromatase inhibitors
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
CDK	cyclin-dependent kinase
CR	complete response CR
DAHTA	DAHTA Datenbank
ER	Estrogene rezeptor
ET	Endokrine Therapie
G	Grade
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirect treatment comparison
KI	Konfidenzintervall
LEE	Ribociclib
LHRH	Luteinizing 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
PAL	Palbociclib
PgR	progesterone receptor
PFS	Progression free survival
PR	Partial response
RR	Relatives Risiko
SERD	Selective estrogen receptor degrader
SERM	Selective estrogen receptor modulators
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to treatment failure
TTP	Time to progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

- als initiale endokrine Therapie (AWG 1) oder
- nach vorangegangener endokriner Therapie (AWG 2)

Hinweis

Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden AWG keine Indikation für eine Chemotherapie besteht (siehe Leitlinien). Daher werden SR und CR, in denen verschiedene Chemotherapie-Regimen (z.B. Monotherapie vs. Monotherapie; Monotherapie vs. Kombinationschemotherapie; Kombination aus Chemotherapie plus zielgerichtete Therapie vs. Chemotherapie) bei Patientinnen mit fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs verglichen werden, nicht in der vorliegenden Evidenzsynopse abgebildet.

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 02.09.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, 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.

Die Recherche ergab 2905 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

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 18. Juli 2019 - Palbociclib) Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b1 und b2)

Anwendungsgebiet

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:

- 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.

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.

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

G-BA, 2019 [7].

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 (in Kombination mit Fulvestrant) 2019, (09.10.2019):

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 Fulvestrant. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer 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 Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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 Fulvestrant 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 Fulvestrant 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 Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [10].

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 20. September 2018 - Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)

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 Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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 Fulvestrant 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, 2018 [8], iVm G-BA, 2019 [5].

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 16. März 2018 befristet bis 01. März 2019 – Ribociclib

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 (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, in Kombination mit einem Aromatasehemmer) vom 04. Juli 2019

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 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 = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Der vorliegende Beschluss 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe a1 wird auf das zurückliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib mit Beschluss vom 16. März 2018 verwiesen. Diese Patientengruppe ist nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens.

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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,
- ggf. Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden

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

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 Ribociclib 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 Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2019 [6].

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 (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, in Kombination mit Fulvestrant) vom 04. Juli 2019

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 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 = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer 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 Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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,
- ggf. Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

IQWiG, 2016 [11].

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03

Fazit

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen sind alle 3 Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol zugelassen.

Für keinen der 3 Wirkstoffe liegen relevante Studien zum Nutzen einer solchen Therapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern.

Da der Nutzen einer Zweitlinientherapie nicht nachgewiesen ist, sind die Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen den Aromatasehemmern nur von untergeordneter Relevanz. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich allerdings auch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden eines Aromatasehemmers den anderen gegenüber.

Drittlinientherapie

Für die Drittlinientherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem Aromatasehemmer.

3.2 Cochrane Reviews

Lee C et al., 2017 [12]. (AWG 1 /AWG 2)

Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of fulvestrant for hormone-sensitive locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women, as compared to other standard endocrine agents.

Methodik

Population:

Postmenopausal women who had hormone-sensitive breast cancer (ER-positive or PgR-positive, or both) and who were diagnosed with locally advanced breast cancer (TNM classifications: stages IIIA, IIIB, and IIIC) or metastatic breast cancer (TNM classification: stage IV).

Intervention:

Fulvestrant with or without other standard anticancer treatments (e.g. endocrine therapy or chemotherapy, or both).

Komparator:

- any standard endocrine agents (tamoxifen and aromatase inhibitors) not containing fulvestrant
- any other anticancer treatment (e.g. chemotherapy).

Endpunkte:

- PFS, TTP, TTF, OS; Quality of life, Tolerability
- Clinical benefit rate: defined as the proportion of women with an objective response or a best overall tumour assessment of stable disease

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche am 7.7.2015
- CENTRAL (via the Cochrane Library, Issue 6, 2015)
- MEDLINE and EMBASE from 2008 to 7 July 2015
- WHO ICTRP for all prospectively registered and ongoing trials
- major conference proceedings (ASCO and San Antonio Breast Cancer Symposium) and practice guidelines from major oncology groups (ASCO, ESMO, NCCN and Cancer Care Ontario).
- Handsearch in reference lists from relevant studies

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool, Assessment of heterogeneity by using Chi² test and I² statistic
- Assessment of quality of evidence by GRADE approach ('Summary of findings' tables)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=9 (n=4514)

Charakteristika der Population /der Studien:

- All participants postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer
- 4 studies with patients who had relapsed in the first instance and were naïve to treatment in the metastatic setting (FACT; FIRST; Howell, Fulvestrant vs Tamoxifen 2004; Mehta 2012) → first-line endocrine.
- Five studies enrolled women who had received prior endocrine treatment for metastatic disease (EFFECT; Howell, Fulvestrant vs Anastrozole 2002; Osborne 2002; SoFEA; Xu 2011) → second-line endocrine or more.
- All 9 included studies compared fulvestrant as the intervention against an established standard breast cancer treatment, that is:
 - the aromatase inhibitors anastrozole (non-steroidal) and
 - exemestane (steroidal),
 - and the selective oestrogen receptor modulator tamoxifen.
- All studies except one tested fulvestrant at the 250 mg dose level (with 500mg loading dose); FIRST was the only study to dose fulvestrant at the now-approved current and standard dosing of 500mg intramuscular injections monthly

Qualität der Studien:

- Most studies were high quality studies; 1 study with high risk of bias due to lack of blinded outcome assessment, 1 further study with high risk of other bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (OS)	Blinding of outcome assessment (TFP, CBR, Toxicity)	Blinding of outcome assessment (Col.)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
EFFECT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FACT	●	●	?	●	●	●	●	●	●
FIRST	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Howell, Fulvestrant vs Anastrozole 2002	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Howell, Fulvestrant vs Tamoxifen 2004	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mehta 2012	●	●	?	?	?	?	●	●	●
Osborne 2002	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SoFEA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Xu 2011	●	●	●	?	●	●	●	●	?

Studienergebnisse (Results for fulvestrant vs. comparators (other endocrine therapy)

OS:

- Overall: HR 0.97, 95% CI 0.87 to 1.09; (p=0.62; 2480 women; I²=66%; high quality evidence) → no sign. difference
- Subgroup with approved dose (FIRST): HR 0.70, 95%CI 0.50 to 0.98 → superiority of fulvestrant (=firstline)

PFS:

- Overall: HR 0.95; 95%CI 0.89 to 1.02 (4258 women; 9 studies; moderate-quality evidence)→ no significant differences
- Subgroup with approved dose (FIRST): HR of 0.66 (95% CI 0.47 to 0.93) 205 women
- first-line treatment: HR 0.93, 95%CI 0.84 to 1.03; 1996 women; 4 studies
- second-line treatment: HR 0.96, 95% CI 0.88 to 1.04; 2255 women; 5 studies

Clinical benefit rate:

- Overall: RR 1.03 (95% CI 0.97 to 1.10); 4105 women; high-quality evidence
- Firstline: RR 1.00, 95% CI 0.94 to 1.07; 1999 women; 4 studies)
- Secondline: RR 1.03, 95% CI 0.92 to 1.15; 2105 women, 5 studies)

Quality of life:

- 4 studies reported quality of life (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) questionnaires) with follow-up ranging from 8.9 months to 38 months.
- None of the studies reported a difference in quality of life as per their analyses between participants receiving fulvestrant and other endocrine treatments but numerical data were not presented.

Toxicity: Assessment of 3 most common toxicities vasomotor, arthralgia + gynaecological toxicities (*nicht nach first- und secondline treatment differenziert*):

- Although there was some variation between the individual trials in the 3 examined toxicities, overall summary statistics were not significantly different between fulvestrant and the comparator drugs.
 - vasomotor toxicity: RR 1.02 (95% CI 0.89, 1.18); 8 trials, 3544 women; $I^2=55%$, high-quality evidence,
 - arthralgia: RR 0.96 (95%CI 0.86, 1.09); 7 trials, 3244 women; $I^2=59%$; high-quality evidence
 - Gynaecological toxicity (urinary tract infection, vulvovaginal dryness, vaginal haemorrhage, vaginitis, and pelvic pain: RR 1.22 (95% CI 0.94, 1.57); 2848 women; $I^2= 66%$; high-quality evidence

Anmerkung/Fazit der Autoren

As evidenced from our pooled data from 4514 women, fulvestrant (mostly administered at the anachronistic dose of 250 mg) was as effective as other standard endocrine therapies with respect to efficacy (measured by PFS, CBR, overall survival), toxicity, and quality of life. It is important to highlight that even at this inferior dose, fulvestrant was as effective and well tolerated as other comparator endocrine therapies. In our one included study of fulvestrant at the 500 mg dose level, fulvestrant was superior to anastrozole (FIRST).

Kommentare zum Review

- HER2 Status der eingeschlossenen Studien unklar

Fragestellung

To assess the effect of breast surgery on women with metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

- Women with metastatic breast cancer at initial diagnosis: TNM (tumour, lymph nodes, metastases) stage IV (Sobin 2002). This includes when breast cancer has spread beyond the breast, chest wall, and regional nodes. We applied no restrictions regarding age or histological type. If a study contained a subset of eligible participants, we would include them in the review as long as we could extract the relevant results.

Intervention:

- surgery plus systemic therapy

Komparator:

- systemic therapy alone

Endpunkte:

- primary outcomes were overall survival and quality of life.
- Secondary outcomes were progression-free survival (local and distant control), breast cancer-specific survival, and toxicity from local therapy.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Breast Cancer Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE (by PubMed) and Embase (by OvidSP) on 22 February 2016. We also searched ClinicalTrials.gov (22 February 2016) and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (24 February 2016).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included two trials enrolling 624 women

Charakteristika der Population:

- There were 426 women with ER-positive tumours; 200 women with ER negative tumours; 192 women with HER2-positive tumours; 421 with HER2-negative tumours; and 226 women with bone-only metastases.
- Badwe 2015 included women with metastatic breast cancer with objective response to first-line chemotherapy (> or = 50% clinical response).
- Soran 2016 enrolled treatment-naïve women with resectable primary tumour and randomly assigned women to upfront surgery followed by systemic therapy or systemic therapy alone

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements 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) - OS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Quality of life	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Local PFS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Distant PFS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Breast cancer-specific survival	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Toxicity	Blinding of outcome assessment (detection bias) - OS	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Quality of life	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Local PFS	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Distant PFS	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Breast cancer - specific survival	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Toxicity	Incomplete outcome data (attrition bias) - OS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Quality of life	Incomplete outcome data (attrition bias) - Local PFS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Distant PFS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Breast cancer - specific survival	Incomplete outcome data (attrition bias) - Toxicity	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Badwe 2015	+	+	+		-	-			+		-	-			?		?	?			+	-
Soran 2016	?	?	+		-	-		+	+		-	-		+	?		?	?		?	+	-

- Siehe weitere Details bei Ergebnisdarstellung

Studienergebnisse:

- It is uncertain whether breast surgery improves overall survival as the quality of the evidence has been assessed as very low (n.s.; 2 studies; 624 women). Breast surgery may improve local progression-free survival (HR 0.22, 95% CI 0.08 to 0.57; 2 studies; 607 women; low quality evidence), while it probably worsened distant progression-free survival (HR 1.42, 95% CI 1.08 to 1.86; 1 study; 350 women; moderate-quality evidence).
 - For both HER2-positive and -negative subgroups, the results were consistent with the main analysis.
 - For both ER-positive and -negative subgroups, the results were consistent with the main analysis.
- The two included studies did not measure breast cancer-specific survival.
- The two studies did not report quality of life.
- Toxicity from local therapy was reported by 30-day mortality and did not appear to differ between the two groups (RR 0.99, 95% CI 0.14 to 6.90; 1 study; 274 women; low-quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on existing evidence from two randomised clinical trials, it is not possible to make definitive conclusions on the benefits and risks of breast surgery associated with systemic treatment for women diagnosed with metastatic breast cancer. Until the ongoing clinical trials are finalised, the decision to perform breast surgery in these women should be individualised and shared between the physician and the patient considering the potential risks, benefits, and costs of each intervention

Kommentare zum Review

- Heterogene Patientenpopulation hinsichtlich Rezeptorstatus:
 - Einschluss von ER+ und ER- Patientinnen
 - Einschluss von HER + und HER- Patientinnen
- 1 Studie mit Patientinnen mit Chemotherapie-Vorbehandlung

3.3 Systematische Reviews

Ramos-Esquivel A et al., 2018 [19]. (AWG 1)

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of the CDK 4/6 inhibitors used in combination with an AI as first-line treatment for metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer patients

Methodik

Population: metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer

Intervention: CDK 4/6 inhibitors plus AI as first-line treatment

Komparator: AI as first-line treatment

Endpunkte:

- PFS, ORR, clinical benefit (CR, PR)
- Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- In MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Central Register of Controlled Trials) from October 2007 to October 2017
- Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, San Antonio Breast Cancer Annual Symposium, and the European Society of Medical Oncology Annual Meeting were also queried from 2012 to 2017 for relevant abstracts

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool: Risk of bias was categorized as 'low risk', 'high risk', or as 'unclear risk'

No funding source had any role in study design, data analysis, or writing of this manuscript.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=3

Charakteristika der Studien:

Table 1 General characteristics of patients and trials

Trial	MONARCH-3 trial		PALOMA-2 trial		MONALEEESA-2 trial	
Drug	Abemaciclib N = 328		Control N = 165		Ribociclib N = 334	
Dose	150 mg BID on continuous schedule		Anastrozole 1 mg/day or letrozole 2.5 mg/d (continuous schedule)		600 mg/day (3 weeks of treatment followed by one week off)	
Median age (years) (range)	63 (38–87)		62 (30–89)		62 (23–91)	
Previous treatment, no. (%)	125 (38.1)		213 (48)		146 (43.7)	
Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	125 (38.1)		213 (48)		146 (43.7)	
Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy	150 (45.7)		229 (56.1)		175 (52.4)	
No. of metastatic sites, no. (%)	Not reported		Not reported		Not reported	
0			0		2 (0.6)	
1			138 (31.1)		66 (29.7)	
2			117 (26.4)		52 (23.4)	
≥ 3			189 (42.5)		104 (46.9)	
					118 (35.3)	
					114 (34.1)	
					103 (30.8)	
					113 (33.8)	

Qualität der Studien:

- All included trials were double blind with low risk of selection, performance, attrition, detection, and reporting bias.

Studienergebnisse:

PFS: superiority of CDK 4/6 inhibitors

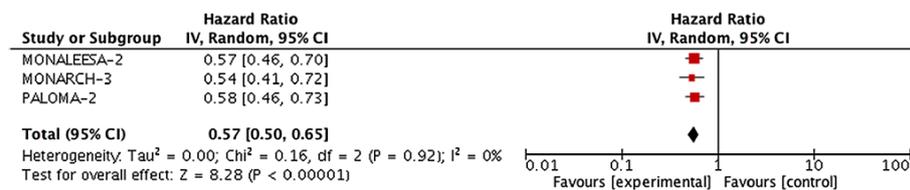


Fig. 2 Forest plot for progression-free survival

ORR: superiority of CDK 4/6 inhibitors

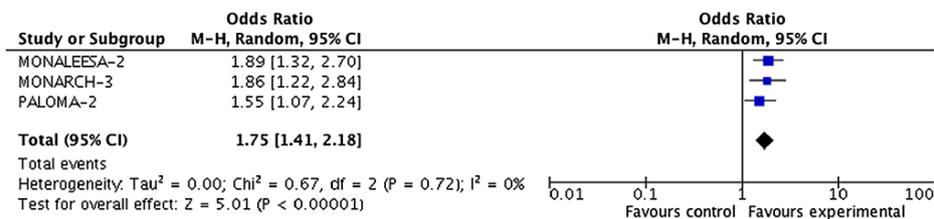
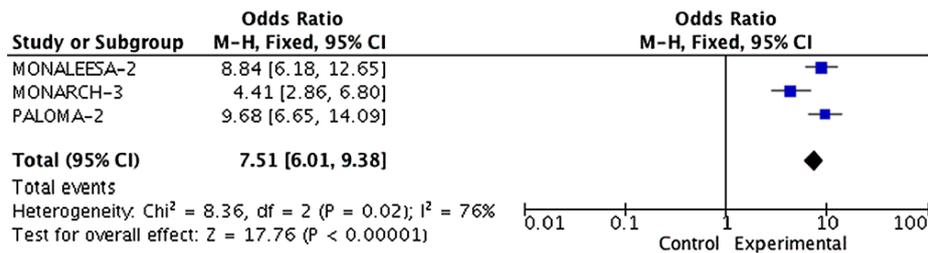


Fig. 3 Forest plot for objective response

Adverse events: inferiority of CDK 4/6 inhibitors



j, 5 Forest plot for treatment-related side effects

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of CDK 4/6 inhibitors (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) to an AI (anastrozole or letrozole) significantly improved PFS, ORR and CBR when compared with a nonsteroidal AI used alone, with an acceptable safety profile, similarly in three major randomized phase III clinical trials. Therefore, CDK 4/6 inhibitors represent an important therapeutic advance that changes the paradigm of first-line treatment for metastatic HR-positive and HER2- negative breast cancer.

Kommentare zum Review

- Untersuchung der Wirksamkeit basiert nur auf PFS, ORR, CR und PR

Ayyagari R et al., 2018 [1]. (AWG 1)

Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-analysis.

Fragestellung

- To quantitatively synthesize the available evidence on PFS associated with endocrine therapies first-line treatments for HR+/HER2- mBC among postmenopausal women,
- To evaluate the efficacy of these agents in pre-identified patient populations in an effort to identify subsets of patients most likely to benefit from novel targeted therapies (TT) as well as to explore comparative efficacy in more homogeneous settings

Methodik

Population:

Postmenopausal women with HR+/HER2- mBC in first-line therapy setting

Intervention:/Komparator:

endocrine therapy (ie, letrozole, anastrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant) or targeted therapies (ie, palbociclib, everolimus, ribociclib, abemaciclib), either as monotherapy or as part of a combination therapy

Endpunkte: PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- search on June 7, 2016 in Medline, EMBASE, Cochrane databases (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Database of Abstracts of Reviews of Effects), and conference proceedings from 2013 to 2016

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool

Statistische Analysen: Network Meta-analysis

- core analysis: To enable the formation of evidence networks, and based on clinical input, the Als anastrozole, letrozole, and exemestane were pooled together into a single arm in the core analysis.
- Subgroup analyses:
 - Subgroup of late progressors: patients with a disease-free interval ≥ 12 months from completion of (neo)adjuvant therapy with letrozole or anastrozole at time of randomization
 - subgroup of "de novo" patients : patients whose initial BC diagnosis is mBC)
- Bayesian approach using a normal likelihood model with linear link; Non informative previous distributions were used as parameters in the NMA to avoid artificially biasing results and ensuring maximal objectivity of other results
- Heterogeneity in the evidence network was assessed by comparing the deviance information criterion for the fixed and random effects models.
- I^2 and Cochran's Q statistics used to assess the heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=5

Charakteristika der Studien

Table II. Baseline demographic characteristics and disease status. The values are given as no. (%) unless otherwise indicated.

Trial	Mehta et al, 2012 ^{13,*}		PALOMA-1 ¹⁵		PALOMA-2 ¹⁶		MONALEESA-2 ¹⁷		FALCON ¹²	
	Anastrozole + Fulvestrant	Anastrozole	Letrozole + Palbociclib	Letrozole	Letrozole + Palbociclib	Letrozole	Letrozole + LEE	Letrozole	Fulvestrant	Anastrozole
Age, median (range), y	NR	NR	63 (54-71)	64 (56-70)	62 (30-89)	61 (28-88)	63 (29-88)	62 (23-91)	64 (38-87)	62 (36-90)
Ethnicity										
White	NR	NR	NR	NR	344 (77.5)	172 (77.5)	269 (80.5)	280 (83.8)	175 (76.1)	174 (75.0)
Asian	NR	NR	NR	NR	65 (14.6)	30 (13.5)	28 (8.4)	23 (6.9)	NR	NR
Black	NR	NR	NR	NR	8 (1.8)	3 (1.4)	10 (3.0)	7 (2.1)	NR	NR
Native American	NR	NR	NR	NR	0	0	1 (0.3)	0	NR	NR
Pacific Islander	NR	NR	NR	NR	0	0	1 (0.3)	0	NR	NR
Other	NR	NR	NR	NR	27 (6.1)	17 (7.7)	12 (3.6)	8 (2.4)	NR	NR
Unavailable	NR	NR	NR	NR	0	0	13 (3.9)	16 (4.8)	NR	NR
Hormone receptor status										
ER+, PR+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	269 (80.5)	277 (82.9)	175 (76.1)	179 (77.2)
ER+, PR-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	44 (19.1)	43 (18.5)
ER+, PR unknown	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10 (4.3)	7 (3.0)
ER- or unknown, PR+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.4)	3 (1.3)
ER unknown, PR unknown	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Performance status										
ECOG 0	NR	NR	46 (55.0)	45 (56.0)	257 (57.9)	102 (45.9)	205 (61.4)	202 (60.5)	NR	NR
ECOG 1	NR	NR	38 (45.0)	36 (44.0)	178 (40.1)	117 (52.7)	129 (38.6)	132 (39.5)	NR	NR
ECOG 2	NR	NR	0	0	9 (2.0)	3 (1.4)	0	0	NR	NR
ECOG > 2	NR	NR	0	0	0	0	0	0	NR	NR
Unavailable	NR	NR	0	0	0	0	0	0	NR	NR
Disease stage										
Locally advanced [†]	NR	NR	2 (2.0)	1 (1.0)	72 (16.2)	39 (17.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	28 (12.2)	32 (13.8)
Metastatic [‡]	NR	NR	82 (98.0)	80 (99.0)	138 (31.1)	72 (32.4)	333 (99.7)	331 (99.1)	202 (87.8)	200 (86.2)
Metastatic site of cancer										
Bone	NR	NR	NR	NR	NR	NR	246 (73.7)	244 (73.1)	NR	NR
Bone only	NR	NR	17 (20.0)	12 (15.0)	103 (23.2)	48 (21.6)	69 (20.7)	78 (23.4)	NR	NR
Visceral	NR	NR	37 (44.0)	43 (53.0)	214 (48.2)	110 (49.5)	197 (59.0)	196 (58.7)	135 (58.7)	119 (51.3)
Measurable disease	NR	NR	65 (77.4)	66 (81.5)	338 (76.1)	171 (77.0)	256 (76.6)	245 (73.4)	193 (83.9)	196 (84.5)
Disease-free interval										
De novo	NR	NR	44 (52.0)	37 (46.0)	167 (37.6)	81 (36.5)	114 (34.1)	113 (33.8)	NR	NR
≤ 2 mo	NR	NR	59 (70.0)	51 (63.0)	99 (22.3)	48 (21.6)	4 (1.2)	10 (3.0)	NR	NR
> 12 mo	NR	NR	25 (30.0)	30 (37.0)	178 (40.1)	93 (41.9)	216 (64.7)	210 (62.9)	NR	NR
Unknown	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1 (0.3)	NR	NR

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ER = estrogen receptor; LEE = ribociclib; PR = progesterone receptor; NR = not reported.

*The overall population in the 2012 study by Mehta et al is hormone receptor-positive, which is broader than hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative. The human epidermal growth factor receptor 2-negative subgroup results were used.

[†]Stage III cancer was considered to be locally advanced disease.

[‡]Stage IV cancer was considered metastatic.

Although there was between-trial variability in the baseline characteristics of the selected trials, the distributions of these characteristics are largely similar clinically. Thus, the transitivity (similarity) assumption is not violated in the analyses presented in this study.

Qualität der Studien

risk of bias was characterized as low to moderate, with some trials not reporting some information such as concealment of allocation and blinding of care providers and participants. No adjustments were made to the analysis.

Supplementary Table 4. Risk of bias assessment table.

Trial no. (acronym)	Mehta 2012	PALOMA-1	PALOMA-2	MONALEESA-2	FALCON
Was randomisation carried out appropriately?	Yes	Yes	Yes	Yes	Not clear
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Not clear	N/A	Not clear	Yes	Not clear
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Not clear	N/A	Not clear	Yes	Not clear
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	No	No	No	No	Not clear
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	No	No	No	No	Not clear
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	Yes	Yes	Not clear

Ergebnisse

PFS - Direkte Vergleiche:

Table III. Summary of trial-level treatment effects.

Trial	Mehta et al, 2012 ^{13,*}		PALOMA-1 ¹⁵		PALOMA-2 ¹⁶		MONALEESA-2 ¹⁷		FALCON ¹²	
	Anastrozole + Fulvestrant	Anastrozole	Letrozole + Palbociclib	Letrozole	Letrozole + Palbociclib	Letrozole	Letrozole + LEE	Letrozole	Fulvestrant	Anastrozole
Sample size, N										
Randomized	NR	NR	84	81	444	222	334	334	230	232
ITT (HER2-)	266	270	84	81	444	222	334	334	230	232
Hazard ratio	0.81	–	0.49	–	0.58	–	0.57	–	0.8	–
SE	0.07	–	0.09	–	0.06	–	0.07	–	0.08	–

FALCON = Fulvestrant and Anastrozole Compared in Hormonal Therapy-Naive Advanced Breast Cancer; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2-negative; ITT = intention-to-treat; LEE = ribociclib; MONALEESA-2 = Mammary Oncology Assessment of LEE011's (Ribociclib's) Efficacy and Safety; PALOMA = Palbociclib: Ongoing Trials in the Management of Breast Cancer; NR = not reported.

*The overall population in the 2012 study by Mehta et al is hormone receptor-positive, which is broader than hormone receptor-positive/HER2-. Therefore, the HER2- subgroup results were used.

Netzwerkgeometrie:

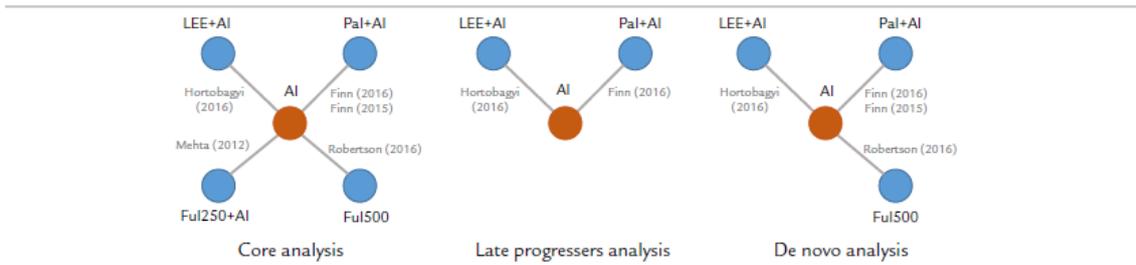


Figure 2. Evidence network according to type of analysis. AI = aromatase inhibitor; Ful250 = fulvestrant 250 mg; Ful500 = fulvestrant 500 mg; LEE = ribociclib; Pal = palbociclib. The references in the figure are: Hortobagyi (2016)¹⁷, Finn (2015)¹⁵, Finn (2016)¹⁶, Mehta (2012)¹³, Robertson (2016)¹².

- Consistency between direct and indirect comparisons could not be assessed due to the lack of loops in the evidence network

Treatment Comparisons for Core Analysis:

Stat. sign. longer PFS for combination treatment than endocrine treatment alone (Table IV)

Table IV. Pairwise treatment comparison, core analysis. Results are given as median and 95% credible intervals of hazard ratio (column versus row).

Variable	AI	Ful250 + AI	Ful500	LEE + AI	Pal + AI
AI	1	0.81 (0.67, 0.98)	0.80 (0.63, 1.00)	0.57 (0.46, 0.71)	0.56 (0.46, 0.68)
Ful250+AI	1.23 (1.02, 1.49)	1	0.98 (0.73, 1.32)	0.70 (0.53, 0.94)	0.69 (0.53, 0.91)
Ful500	1.25 (1.00, 1.58)	1.02 (0.76, 1.37)	1	0.71 (0.52, 0.98)	0.70 (0.52, 0.95)
LEE + AI	1.76 (1.42, 2.18)	1.43 (1.07, 1.90)	1.40 (1.02, 1.91)	1	0.98 (0.74, 1.32)
Pal + AI	1.79 (1.46, 2.18)	1.45 (1.10, 1.90)	1.43 (1.05, 1.92)	1.02 (0.76, 1.36)	1

AI = aromatase inhibitor; Ful250 = fulvestrant 250 mg; Ful500 = fulvestrant 500 mg; LEE = ribociclib; Pal = palbociclib.

Ranking probabilities: LEE + AI had a 46% probability of being the most efficacious treatment, whereas Pal + AI had a 54% probability (figure 3)

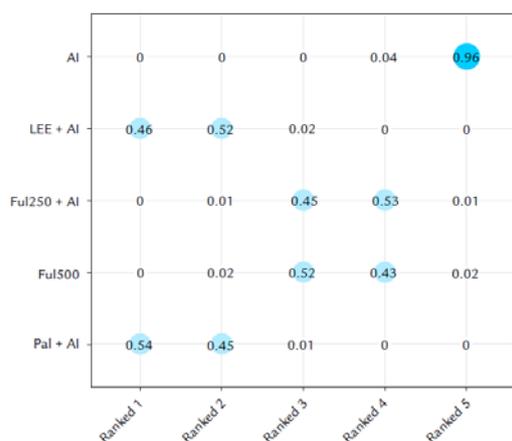


Figure 3. Ranking probabilities according to treatment, core analysis. AI = aromatase inhibitor; Ful250 = fulvestrant 250 mg; Ful500 = fulvestrant 500 mg; LEE = ribociclib; Pal = palbociclib.

Subgroup analyses:

- Treatment Comparisons for Late Progressors Analysis: LEE + AI and Pal+ AI also had significantly longer PFS than AI (95% CrI upper bound ≤ 1)
- Treatment Comparisons for De Novo Analysis: LEE + AI and Pal + AI had significantly better efficacy than other treatments in terms of PFS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

These analyses indicate that women in this population receiving Pal + AI, LEE +AI, FUL + AI, or FUL as first-line treatment had longer PFS than those who received AIs alone. Pal + AI and LEE + AI had the highest probability of being the most effective at delaying progression among all treatments compared in all the patient populations studied herein.

Kommentare zum Review

- NMA-Annahme der Transitivität grob diskutiert, allerdings keine Informationen zur Verteilung der Effektmodifikatoren über die Vergleiche hinweg berichtet
- Annahme der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz aufgrund der Netzwerkstruktur nicht überprüfbar (kein closed loop)
- Nur PFS als Endpunkt untersucht
- Funding for this research was provided by Novartis Pharmaceuticals Corporation

Zhang J et al. 2017 [25]. (AWG 1)

Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis

Fragestellung

We performed a network meta-analysis for a comprehensive analysis of 6 first-line endocrine monotherapies (letrozole, anastrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant 250 and 500mg) for HR+ HER2- in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC)

Methodik

Population:

HR+ (ER+ and/or PgR+) postmenopausal women with metastatic or LABC who

- had no endocrine or cytotoxic chemotherapy for advanced disease, or
- had received no adjuvant endocrine therapy within 12 months before entry into the trials.

Intervention: anastrozole, letrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant 250 and 500mg, for first-line monotherapy

Komparator: k. A.

Endpunkte: ORR, TTP, PFS, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed through May 2015
- reference lists of retrieved articles and websites of ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium, and ClinicalTrials.gov were checked for further studies.

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration Risk of Bias tool

Statistische Methoden:

1. pair-wise meta-analysis to synthesize studies comparing the same pair of treatments.
2. Bayesian network meta-analysis to synthesize direct and indirect treatment comparisons to assess the treatment effect between all interventions and rank the treatments graphically
 - Analysis based on noninformative priors for effect sizes and precision involved Markov chain Monte Carlo method with 10,000 initial iterations to burn in and the next 55,000 iterations for estimations.
 - fixed effects model
 - Checking the assumption of consistency by the Bucher method to determine whether it was similar enough to combine the direct and indirect evidence
 - sensitivity analysis repeating the main computations with a random-effects model.
 - Deviance information criteria (DIC) was used to compare the fit of the fixed-effects and random-effects models

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=8

Charakteristika der Studien

Characteristics of included studies.

Study	Comparison	Design	No. of patients randomized	Median age, years (range)	WHO performance status, (%) (0/1/2)	HR+ unknown (%)	HER2– (%)	Bone metastases (%)	Visceral disease (%)
Bonneterre et al, 2000 ^[28]	Anastrozole (1 mg/d) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Randomized, double-blind, multicenter study	668	67 (34–92)	100 (0–2)	55	NR	47	34
Nabholtz et al, 2000 ^[29]	Anastrozole (1 mg/d) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Randomized, double-blind, multicenter study	353	67 (30–92)	100 (0–2)	11	NR	59	48
Howell et al, 2004 ^[42]	Fulvestrant (250 mg/mo) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study	587	67 (43–93)	100 (0–2)	19	NR	30	NR
Mouridsen et al, 2001 ^[33]	Letrozole (2.5 mg/d) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Phase III, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study	907	65 (31–96)	57 (90–100)/35 (70–80)/8 (50–60) (Karnofsky)	34	NR	30	44
Paridaens et al, 2008 ^[49]	Exemestane (25 mg/d) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Phase II/III, randomized, multicenter, open-label study	371	63 (37–87)	44/44/12	7	NR	35	47
Robertson et al, 2012 ^[51]	Fulvestrant (HD) (500 mg/mo plus 500 mg on day 14 of month 1) vs. Anastrozole (1 mg/d)	Phase II, randomized, multicenter, open-label study	205	66 (40–89)	100 (0–2)	0	48	8	56
Lombart-Cussac et al, 2012 ^[50]	Exemestane (25 mg/d) vs. Anastrozole (1 mg/d)	Phase II, randomized, open-label, cross-over study	103	72 (45–94)	44/26/19	2	NR	NR	52
Iwata et al, 2013 ^[52]	Exemestane (25 mg/d) vs. Anastrozole (1 mg/d)	Phase III, randomized, double-blind study	298	64 (44–95)	82/18	NR	NR	27	49

HD = high dose, HER– = human epidermal growth factor receptor-2-negative, HR+ = hormone receptor-positive, NR = not reported, WHO = World Health Organization.

Qualität der Studien:

- methodological quality of 5 double-blind studies was high and that of 3 other open-label studies was moderate.
- All studies were considered to have no selective reporting bias or other bias, but most did not report the techniques for concealment.

Ergebnisse:

Direct pairwise metaanalyses

Meta-analysis of direct comparisons for efficacy of objective response rate (ORR) and time to progression or progression-free survival (TTP/PFS)

Comparisons	ORR				TTP/PFS			
	OR	95% CI	I ²	P	HR	95% CI	I ²	P
Tamoxifen vs Anastrozole	0.92	0.70,1.22	0.0	0.438	1.19	0.82,1.71	82.9	0.016
Exemestane vs Anastrozole	1.04	0.68,1.58	36.2	0.210	1.04	0.83,1.31	0.0	0.657
Fulvestrant 250 mg vs Tamoxifen	0.90	0.64,1.27	-	-	1.18	0.98,1.44	-	-
Letrozole vs Tamoxifen	1.71	1.26,2.31	-	-	0.70	0.60,0.82	-	-
Exemestane vs Tamoxifen	1.85	1.21,2.82	-	-	0.87	0.70,1.08	-	-
Fulvestrant 500 mg vs Anastrozole	0.97	0.54,1.75	-	-	0.66	0.47,0.92	-	-

Meta-analysis of direct comparisons for safety

Comparisons	Hot flashes			Weight gain			Nausea			Bone pain		
	OR (95% CI)	I ²	P	OR (95% CI)	I ²	P	OR (95% CI)	I ²	P	OR (95% CI)	I ²	P
Tamoxifen vs Anastrozole	1.25 (0.77,2.04)	64.2	0.095	1.40 (0.56,3.49)	0.2	0.317	0.89 (0.65,1.22)	0.0	0.802	0.97 (0.52,1.83)	-	-
Exemestane vs Anastrozole	1.64 (0.91,2.98)	-	-	2.29 (0.78,6.78)	-	-	-	-	-	0.49 (0.09,2.80)	-	-
Fulvestrant 250 vs Tamoxifen	0.66 (0.44,0.98)	-	-	1.54 (0.45,5.33)	-	-	0.55 (0.28,1.07)	-	-	-	-	-
Letrozole vs Tamoxifen	1.19 (0.84,1.69)	-	-	-	-	-	0.90 (0.63,1.30)	-	-	1.09 (0.78,1.52)	-	-
Exemestane vs Tamoxifen	0.88 (0.58,1.35)	-	-	1.58 (0.90-2.79)	-	-	0.84 (0.50,1.43)	-	-	0.92 (0.60,1.41)	-	-
Fulvestrant 500 vs Anastrozole	0.94 (0.42,2.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Direct MA results suggested that

- letrozole was more efficacious for both ORR and TTP/PFS than tamoxifen;
- exemestane was more efficacious for ORR than tamoxifen;
- fulvestrant 500mg was more efficacious for TTP/PFS than anastrozole.
- side-effects: fulvestrant 250mg produced fewer hot flash events than tamoxifen, with no difference between other adverse event types.

Network meta-analysis

Netzwerkgeometrie:

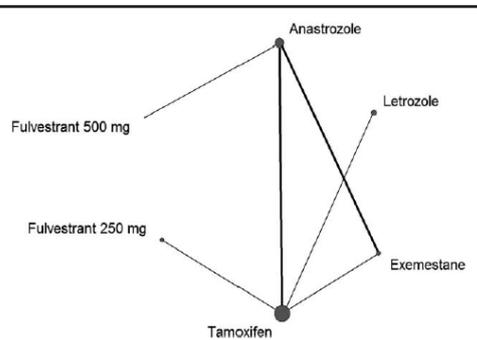


Figure 2. Network of eligible comparisons for the network meta-analysis for efficacy. The size of the nodes is proportional to the number of randomized participants (sample size), and the width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments.

Assessment of Consistency:

- 1 closed loop of comparisons connecting anastrozole, exemestane, and tamoxifen.
- Assessment of difference between direct + indirect estimates for this loop by inconsistency factors (IFs): IFs were compatible with zero (ORR, IF=0.61, 95% CI -0.17 to 1.39; TTP/PFS, IF=0.18, 95% CI -0.21 to 0.58), which indicated that the loops were consistent.

Results of NMA:

Network meta-analysis comparison of the efficacy of 6 first-line endocrine monotherapies for ORR and TTP/PFS.

	Anastrozole	Letrozole	Exemestane	Tamoxifen	Fulvestrant 250mg	Fulvestrant 500mg	
	1.47 (0.99–2.16)	1.29 (0.93–1.77)	0.85 (0.66–1.09)	0.78 (0.50–1.18)	1.02 (0.55–1.79)		
	1.21 (0.97–1.48)	0.91 (0.57–1.38)	0.59 (0.43–0.80)	0.54 (0.34–0.85)	0.72 (0.32–1.36)		
	0.96 (0.80–1.15)	0.81 (0.62–1.01)	0.67 (0.48–0.91)	0.61 (0.37–0.97)	0.81 (0.39–1.54)		
	0.84 (0.72–0.99)	0.70 (0.60–0.81)	0.88 (0.74–1.04)	0.91 (0.64–1.28)	1.22 (0.62–2.18)		ORR
	0.72 (0.56–0.93)	0.60 (0.46–0.76)	0.75 (0.57–0.97)	0.86 (0.71–1.04)	1.38 (0.64–2.72)		
	1.54 (1.09–2.11)	1.29 (0.85–1.86)	1.61 (1.08–2.25)	1.84 (1.24–2.55)	2.17 (1.35–3.11)		
							TTP/PFS

ORR = objective response rate, PFS = progression-free survival, TTP = time to progression. Results are represented by the odds ratio and 95% confidence interval for ORR (upper right quadrant) and by the hazard ratio and 95% confidence interval for TTP/PFS (lower left quadrant). For ORR, odds ratio > 1 favour the column-defining treatment. For TTP/PFS, hazard ratio < 1 favour the column-defining treatment.

Ranking for efficacy with fixed-effects model:

Ranking for ORR

Treatment	Mean Rank	95% CI
Letrozole	1.49	1.00 - 3.00
Exemestane	1.99	1.00 - 4.00
Anastrozole	3.56	2.00 - 5.00
Fulvestrant 500 mg	3.77	1.00 - 6.00
Tamoxifen	4.85	3.00 - 6.00
Fulvestrant 250 mg	5.35	3.00 - 6.00

Probability of treatment rankings for TTP/PFS

Treatment	Ranking					
	1	2	3	4	5	6
Anastrozole	0.000	0.050	0.625	0.306	0.017	0.002
Letrozole	0.119	0.822	0.045	0.014	0.000	0.000
Exemestane	0.002	0.021	0.310	0.608	0.053	0.006
Tamoxifen	0.000	0.000	0.004	0.064	0.884	0.048
Fulvestrant 250 mg	0.000	0.000	0.003	0.007	0.046	0.944
Fulvestrant 500 mg	0.879	0.107	0.013	0.001	0.000	0.000

Sensitivity analysis of efficacy with random-effects model revealed no significant difference among the 6 endocrine therapies, but the rank orders are consistent with the fixed effects model.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study found that fulvestrant 500mg and letrozole might be the preferred first-line endocrine monotherapy choices for HR+ HER2- postmenopausal women with ABC because of their more efficacious ORR and TTP/PFS with favorable tolerability profiles. However, direct comparisons among first-line endocrine monotherapies are still required to robustly demonstrate the possible differences among these endocrine agents, especially fulvestrant 500mg and letrozole.

Clinical choices should also depend on the specific disease situation and duration of endocrine therapy.

Kommentare zum Review

- Aussagesicherheit der Netzwerkmetaanalyseergebnisse eingeschränkt; keine Angaben zur Überprüfung der Transitivitätsannahme in der Publikation vorliegend (dh keine Prüfung der Verteilung wichtiger Effektmodifikatoren über die verschiedenen Vergleiche hinweg); Autoren thematisieren die Ähnlichkeitsannahme der Studien nur grob im Diskussionsteil
- Untersuchung der Wirksamkeit basiert nur auf ORR, TTP und PFS

Wang N et al., 2019 [24]. (AWG 2)

Everolimus plus endocrine vs endocrine therapy in treatment advanced ER+, HER2- breast cancer patients: A meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this meta-analysis including more randomized trials is to evaluate the efficacy and safety of everolimus combined with endocrine therapy group vs endocrine therapy group for HR + /HER2 -breast cancer.

Methodik

Population:

- advanced HR + , HER2 – breast cancer patients that had recurred or progressed during or after endocrine therapy

Intervention:

- Everolimus plus endocrine therapy (fulvestrant or exemestane or letrozole or anastrozole or tamoxifen or toremifene)

Komparator:

- Endocrine therapy alone

Endpunkte:

- N.a.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, Chinese biomedicine literature database, WanFang Data, CNKI, and VIP database up to July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Randomization, blinding and allocated concealment was assessed

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs

Charakteristika der Population:

Characteristics of included studies.

Study	Country	Patients (n)(E/C)	Mean age (years)	Metastatic site	No. of metastatic sites (%) (≥3)(E/C)	Treatment (E/C)	follow-up (month)
Noguchi ¹¹	Japan	98/45	59.5/60	CNS Visceral (excluding CNS) Lung Liver Lung and liver Bone Bone only Other	42.8/33.3	EVE + EXE/PBO + EXE	18
Beck ¹²	USA	100/37	62/61	Visceral Lung Liver Lung and liver Bone Bone only Other	42/43	EVE + EXE/PBO + EXE	18
Yardley ¹³	global	485/239	62/61	Lung Liver Bone	36/37	EVE + EXE/PBO + EXE	18
Baselga ¹⁴	Spain	138/132	68/66.9	Unclear	Unclear	EVE + letrozole/ PBO + letrozole	4
Bachelot ¹⁵	France	54/57	63/66	Bone Bone only Visceral	24/28	EVE + tamoxifen/ tamoxifen	36.2
Guo ¹⁶	China	23/23	57/59.5	Unclear	Unclear	EVE + EXE/EXE	9.5
Guo ¹⁷	China	48/48	51/52	Lung Liver Brain Bone Soft tissue	24/28	EVE + ET/ ET	12

E, experimental group; C, control group.

EVE + EXE/PBO + EXE: everolimus 10 mg/d + exemestane 25 mg/d vs placebo+ exemestane 25 mg/d.

EVE + letrozole/PBO + letrozole: everolimus 10 mg/d + letrozole 2.5 mg/d vs placebo + letrozole 2.5 mg/d.

EVE + tamoxifen/tamoxifen: everolimus 10 mg/d + tamoxifen 20 mg/d vs tamoxifen 20 mg/d alone.

EVE + ET/ET: tverolimus 5 mg/d + endocrine therapy vs endocrine therapy (fulvestrant 250 mg/4 week or exemestane 25 mg/d or letrozole 2.5 mg/d or anastrozole 1 mg/d or tamoxifen 20 mg/d or toremifene 60 mg/d).

Qualität der Studien:

Quality assessment of included studies.

Study	Randomization	Blinding	Allocated concealment
Noguchi ¹¹	Adequate	Adequate	Adequate
Beck ¹²	Adequate	Adequate	Adequate
Yardley ¹³	Adequate	Adequate	Adequate
Baselga ¹⁴	Adequate	Adequate	Adequate
Bachelot ¹⁵	Adequate	Adequate	Adequate
Guo ¹⁶	Adequate	Adequate	Adequate
Guo ¹⁷	Unclear	Unclear	Unclear

Studienergebnisse:

- PFS:

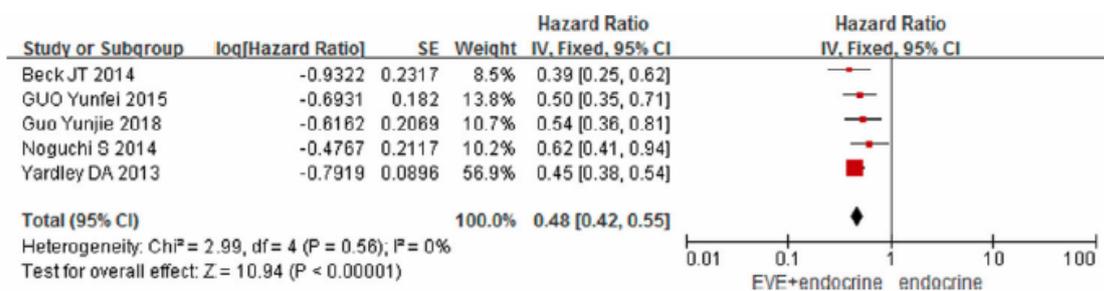


Fig. 1. The PFS of EVE + endocrine group vs endocrine group. EVE, everolimus; progression-free survival.

- CR:

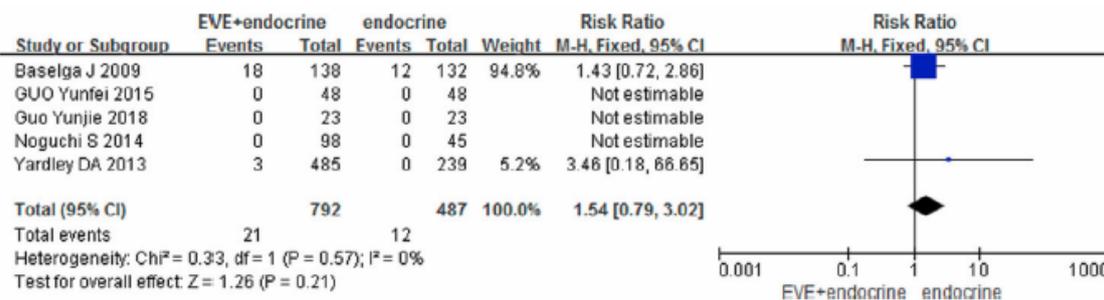


Fig. 2. The CR of EVE + endocrine group vs endocrine group. CR=complete response; EVE, everolimus.

- PR



Fig. 3. The PR of EVE + endocrine group vs endocrine group. EVE, everolimus; PR=partial response.

- ORR:

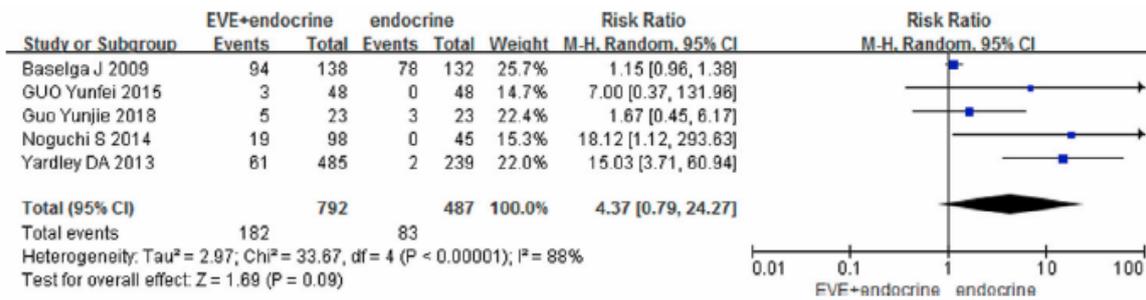


Fig. 4. The ORR of EVE + endocrine group vs endocrine group. ORR = overall response rate.

- The clinical benefit rate (CBR):

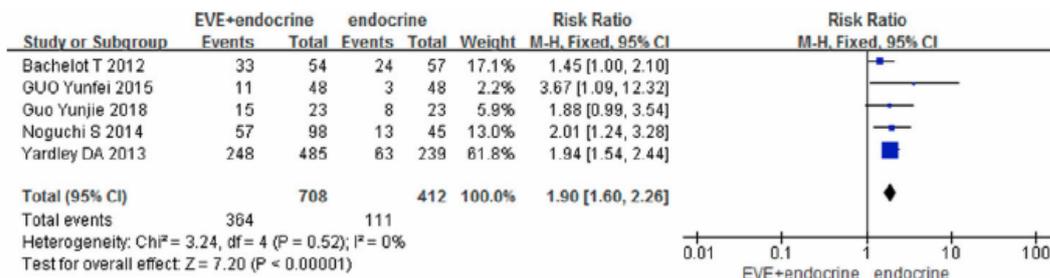


Fig. 5. The CBR of EVE + endocrine group vs endocrine group. CBR = clinical benefit rate; EVE, everolimus.

- The time to definitive deterioration (TTD)

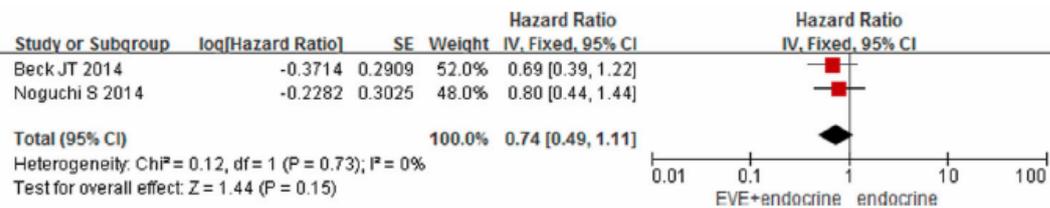


Fig. 6. The TTD of EVE + endocrine group vs endocrine group. EVE, everolimus; TTD, time to definitive deterioration.

- Adverse Events:

Table 3
Most common adverse events (all grades).

Adverse event	I ² (%)	P	Statistical method	Effect estimate	Z(P)
Stomatitis	0	0.61	RR(fixed effects model)	4.98[3.89,6.36]	12.8(P < 0.00001)
Rash	57	0.04	RR(random effects model)	3.76[2.23,6.34]	4.95(P < 0.00001)
Fatigue	0	0.57	RR(fixed effects model)	1.46[1.22,1.74]	4.12(P < 0.0001)
Diarrhea	0	0.58	RR(fixed effects model)	1.92[1.51,2.43]	5.37(P < 0.00001)
Decreased appetite	0	0.66	RR(fixed effects model)	2.28[1.69,3.09]	5.34(P < 0.00001)
Nausea	0	0.85	RR(fixed effects model)	1.04[0.84,1.28]	0.33(P=0.74)
Cough	0	0.70	RR(fixed effects model)	2.32[1.65,3.26]	4.86(P < 0.00001)
Pneumonitis	19	0.29	RR(fixed effects model)	20.45[7.07,59.12]	5.57(P < 0.00001)
Decreased weight	0	0.81	RR(fixed effects model)	3.66[2.45,5.48]	6.32(P < 0.00001)
Dyspnea	1	0.37	RR(fixed effects model)	2.28[1.56,3.34]	4.25(P < 0.00001)
Anemia	72	0.01	RR(random effects model)	3.55[1.11,11.36]	2.14(P=0.03)
Hyperglycemia	0	0.59	RR(fixed effects model)	5.16[2.85,9.34]	5.42(P < 0.00001)

RR, risk ratio.

Table 4
Most common adverse events (grades 3-4).

Adverse event (grade 3-4)	I ² (%)	P	Statistical method	Effect estimate	Z(P)
Stomatitis	0	0.76	RR(fixed effects model)	14.32[3.99,51.47]	4.08(P < 0.0001)
Rash	0	0.95	RR(fixed effects model)	4.60[0.80,26.57]	1.71(P=0.09)
Fatigue	0	0.83	RR(fixed effects model)	3.03[1.33,6.88]	2.65(P=0.008)
Diarrhea	0	0.80	RR(fixed effects model)	5.81[1.06,31.97]	2.02(P=0.04)
Pneumonitis	33	0.22	RR(fixed effects model)	5.61[1.69,18.58]	2.82(P=0.005)
Decreased weight	0	0.58	RR(fixed effects model)	5.35[1.03,27.67]	2.00(P=0.05)
Dyspnea	0	0.45	RR(fixed effects model)	10.67[1.97,57.70]	2.75(P=0.006)
Anemia	56	0.13	RR(random effects model)	8.99[0.68,119.25]	1.66(P=0.10)
Hyperglycemia	10	0.35	RR(fixed effects model)	7.57[2.43,23.63]	3.49(P=0.0005)

RR, risk ratio.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, everolimus combined with endocrine may be more efficacious in patients with HR +, HER2 -advanced breast cancer. However, combination therapy was associated with a higher risk of adverse events than with endocrine therapy alone. Therefore, we need to carefully select suitable patients and observe their adverse reactions. If well tolerated, combination therapy with everolimus and endocrine therapy may be a useful treatment option in patients with HR +, HER2 -advanced breast cancer refractory to nonsteroidal AIs.

Kommentare zum Review

- In dem Review ist nicht spezifiziert, ob sich die endokrine Vortherapie eventuell auf das adjuvante Setting bezieht.
- Untersuchung der Wirksamkeit basiert nur auf CR, PR, ORR, PFS, clinical benefit rate und time to definitive deterioration.

Lin WZ et al., 2017 [14]. (AWG 2)

Fulvestrant plus targeted agents versus fulvestrant alone for treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer progressed on previous endocrine therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To evaluate the efficacy and toxicity of adding targeted agents to fulvestrant (combination therapy) compared with fulvestrant alone in metastatic breast cancer patients progressed on previous endocrine treatment.

Methodik

Population: metastatic breast cancer patients progressed on previous endocrine treatment

Intervention: targeted therapy plus fulvestrant

Komparator: fulvestrant plus placebo

Endpunkt:

- partial response (PR), complete response (CR), and stable disease (SD), PFS,
- toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials: between 2000- June 2016

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=8

Charakteristika der Studien/Population:

Table 2 Characteristics of studies in the meta-analysis

Author year	Targeted agent	Pathway inhibited	HER2 expression	Postmenopausal status (%)	Prior endocrine therapy
Hyams DM21 2013	Cediranib	VEGF	-/+	100	Tam/AIs
Robertson JFR22 2013	Ganitumab	IGF	-/+ (7%)	100	Tam/AIs
Burstein HJ23 2014	Lapatinib	EGFR	-/+ (16%)	100	AIs
Clemons MJ24 2014	Vandetanib	VEGF	-/+ (5%)	100	Tam/AIs
Zaman K25 2015	Selumetinib	MAPK	-	100	AIs
Baselga J20 2015	Buparlisib	PI3K-mTOR	-	100	AIs
Cristofanilli M26 2016	Palbociclib	CDK4/CDK6	-	80	Tam/AIs
Krop IE27 2016	Picitilisib	PI3K-mTOR	-	100	AIs

Nur Palbociclib im AWG zugelassen → 1 Studie: Cristofanilli (PALOMA-3)

Qualität der Studien: The quality was high in all studies (Jadad score ≥ 3).

Studienergebnisse:

Results of PALOMA-3 (Palbociclib + Fulvestrant vs Fulvestrant)

- PFS HR 0.46 [95%CI 0.36; 0.59]
- ORR: RR 2.21 [95% CI 1.30; 3.75]
- Disease control rate: RR 1.68 [95% CI 1,38; 2.05]
- Grade 3 or higher toxicity: RR 3.84 [95% CI 2.77; 5.33]

Fazit der Autoren

Adding targeted agents with fulvestrant showed ORR and PFS benefit in patients with advanced breast cancer compared with fulvestrant alone.

Kommentare zum Review

- Nur 1 der untersuchten Medikamente (Palbociclib) im AWG zugelassen und relevant
- Untersuchung der Wirksamkeit basiert nur auf PR, CR, SD und PFS

Wang J et al., 2018 [23]. (AWG 1/AWG 2)

Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of fulvestrant with aromatase inhibitors in postmenopausal women with hormone receptor-positive (estrogen and/or progesterone receptor positive) advanced breast cancer.

Methodik

Population:

- Postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer patients

Intervention:

- fulvestrant

Komparator:

- aromatase inhibitors (AI; anastrozole, exemestane, letrozole)

Endpunkte:

- Time to progression/progression-free survival was the primary outcome, while overall survival and safety were the secondary outcomes
- Time to progression/progression-free survival was evaluated in subgroups determined on age, hormone receptor status, visceral metastasis, and measurable disease

Recherche/Suchzeitraum:

- through August 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCT, with 3168 patients

Qualität der Studien:

Table 2 Risk bias assessment

Study	Random sequence allocation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Anything else, ideally prespecified
Howell [24]	Yes	No	No	Unclear	Yes	Unclear	No
Osborne [25]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Xu [26]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No
Johnston [27]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Chia [28]	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	No	No
Robertson [29]	Yes	No	No	No	Unclear	No	No
Robertson [30]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes

Studienergebnisse:

- In the overall population, fulvestrant and AI had similar time to progression/progression-free survival; however, time to progression/progression-free survival for fulvestrant 500 mg was significantly longer compared with AI (HR 0.75; 95% CI 0.62–0.91, P=0.003).
- Subgroup analysis revealed significant prolongation of time to progression/progression-free survival with fulvestrant compared with AI in the patients of estrogen and progesterone receptor-positive (HR 0.86; 95% CI, 0.75–0.98, P= 0.022) and patients aged ≥ 65 years (HR 0.81; 95% CI 0.68–0.96, P = 0.014).
- Overall survival was similar in both groups
- Safety:

Table 3 Safety events

AE	Number of reported studies	Total number of patients (N)	Patients with AE		RR (95% CI)	Z value	P value
			Fulvestrant arm (n1)	AI arm (n2)			
Hot flushes ^a	5 [26–30]	2056	156	164	0.98 (0.81, 1.19)	0.16	0.874
Diarrhea ^a	3 [27, 28, 30]	1628	79	70	1.18 (0.88, 1.59)	1.11	0.267
Nausea ^a	5 [24–26, 28, 30]	2231	96	92	1.03 (0.79, 1.36)	0.24	0.813
Anemia ^a	3 [27, 28, 30]	1628	23	33	0.70 (0.42, 1.19)	1.32	0.188
Myalgia ^a	3 [27, 28, 30]	1628	35	27	1.30 (0.80, 2.13)	1.05	0.294
Arthralgia ^b	4 [26–28, 30]	1852	154	159	1.09 (0.68, 1.73)	0.36	0.716
Fatigue ^b	3 [27, 28, 30]	1628	56	61	0.94 (0.49, 1.79)	0.17	0.868
Dyspnea ^b	2 [27, 30]	927	44	39	1.07 (0.51, 2.22)	0.18	0.860

AE adverse events, RR risk ratio, CI confidence interval, AI aromatase inhibitor

^aFixed effects model

^bRandom effects model

P < 0.05 is considered statistically significant

Anmerkung/Fazit der Autoren

In postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer, fulvestrant 500 mg demonstrated better efficacy than AI, which was not seen with fulvestrant 250 mg. When

compared with AI, fulvestrant prolonged time to progression/progression-free survival in the subgroups including estrogen and progesterone-positive patients and those aged ≥ 65 years

Kommentare zum Review

- Einschluss von Studien zu 1line und 2nd line endocrine therapy, Analysen nicht getrennt nach Setting durchgeführt

Messina C et al., 2018 [15]. (AWG 1/ AWG2)

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: Patients with metastatic HR+/HER2- breast cancer

Intervention: CDK4/6 inhibitors plus ET

Komparator: ET

Endpunkte: PFS, ORR, Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library with no data restriction up to 30 June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias assessment: Adequate sequence generation, Allocation concealment, Masking, Incomplete outcome data addressed, 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
- 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:
 - One phase II trial [7] and five phase III trials [8, 9, 12–14] assessed the efficacy of CDKi plus ET versus ET alone in endocrine sensitive setting; 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: (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).

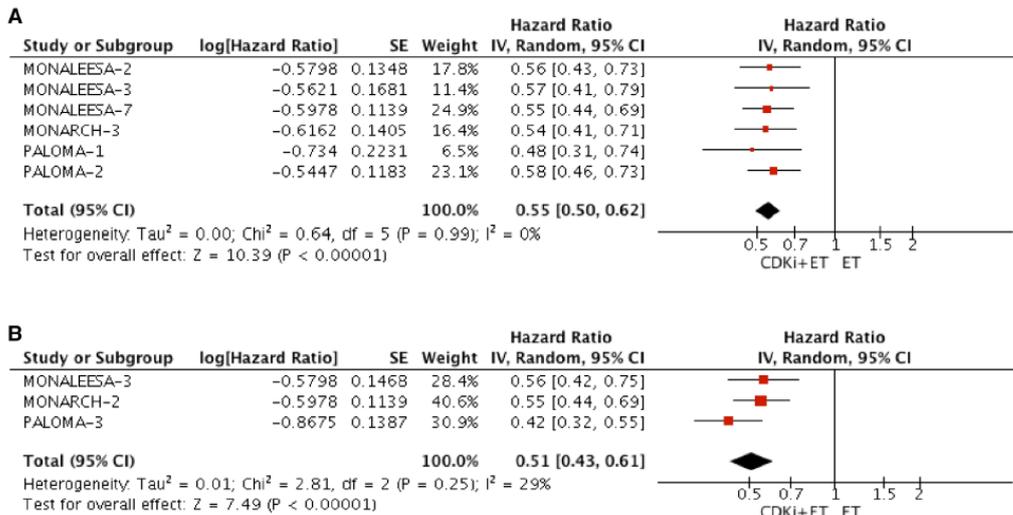


Fig. 2 Forest plot of hazard ratios (HRs) for progression-free survival (PFS) in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b) advanced HR+ HER2- breast cancer women. Pooling HRs were computed using random-effects 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 [10, 11] reported the OR events occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm, respectively, in endocrine-resistant setting: (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).

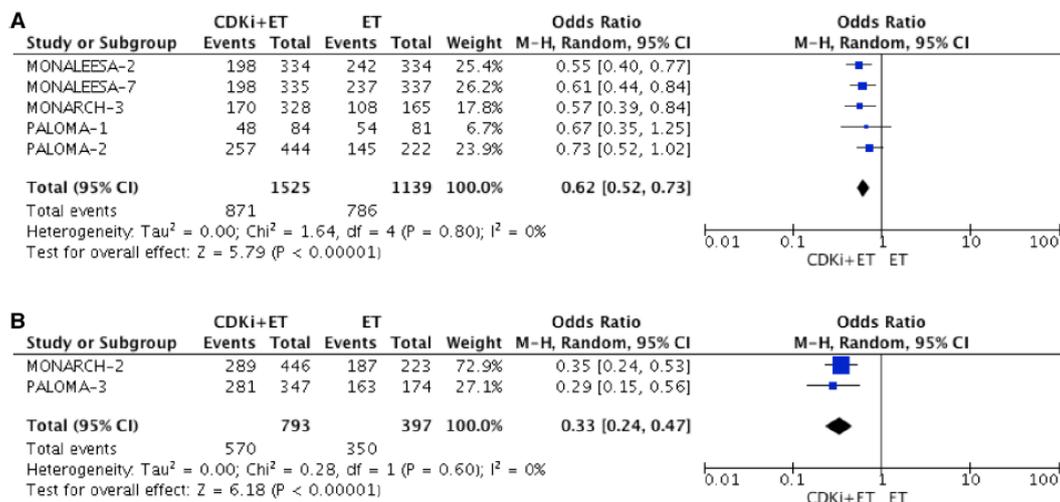


Fig. 4 Forest plot of Odds ratios (ORs) objective response rate (ORR) in seven randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive disease (a), endocrine-resistant disease (b) in advanced or metastatic HR+ HER2- breast cancer women. Pooling ORs were 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 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 \geq 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: 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%).
 - All 8 RCTs 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).

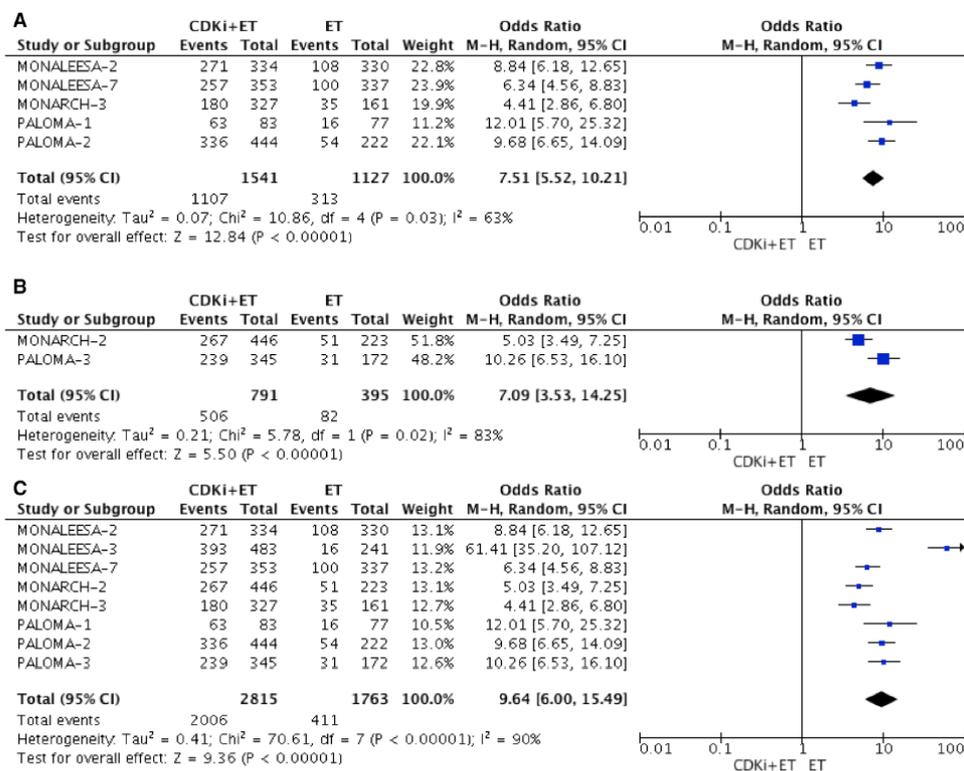


Fig. 5 Forest plot of odds ratios (ORs) for \geq G3–G4 AE in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b), and overall population in advanced HR+ HER2– breast cancer

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

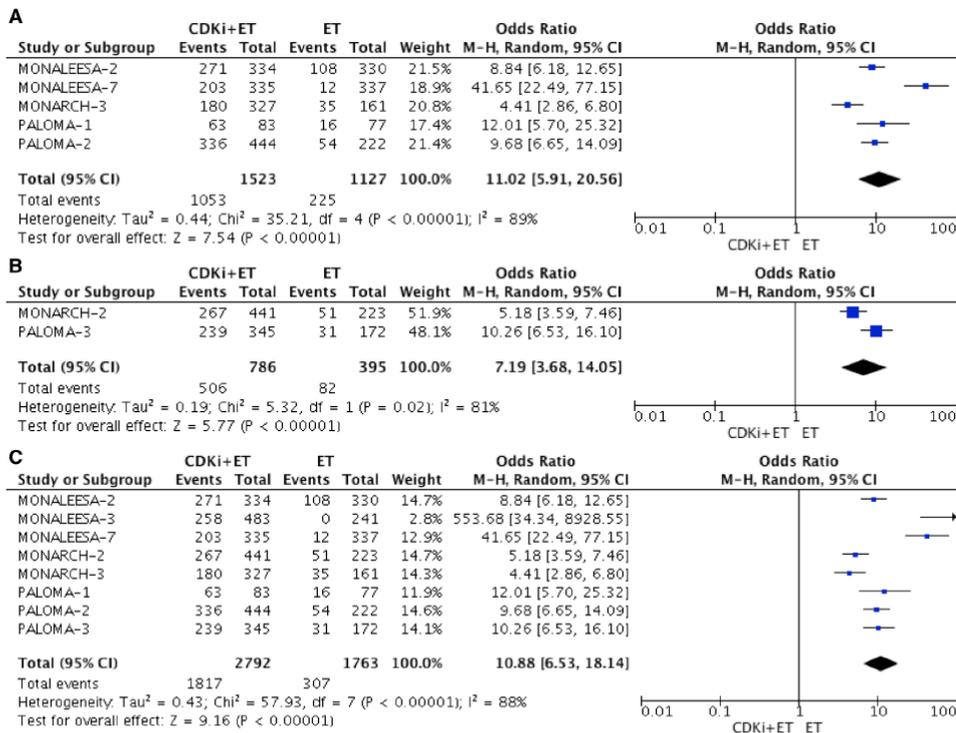


Fig. 6 Forest plot of odds ratios (ORs) for \geq G3–G4 neutropenia in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b), and overall population (c) in advanced HR+ HER2–

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

- Untersuchung der Wirksamkeit basiert nur auf PFS und ORR
- Eingeschlossene Studien umfassen firstline und/oder secondline endocrine therapy, Analysen getrennt nach setting
- Weitere Reviews zu dem Thema:
 - SR von Shohdy et al. 2017 [21] thematisiert gastrointestinale Nebenwirkungen von CDK4/6 Inhibitoren (Fazit: CDK4/6 inhibitors not associated with higher-grade GI toxicities, but stat. sign. higher risk for all-grade GI toxicities)

Ding W et al., 2018 [4]. (AWG 1/ AWG2)

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: siehe „Charakteristika der Studien“

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 RCT (2x Palbociclib, 2x Ribociclib, 2 Abemaciclib) containing 3182 patients

Charakteristika der Studien:

Table 1						
Characteristics of included studies and outcome events.						
Trials	Finn 2014⁽¹⁾	Finn 2016⁽²⁾	Hortobagyi 2016⁽³⁾	Cristofanilli 2016⁽²³⁾	Sledge 2017⁽²⁴⁾	Goetz 2017⁽²⁵⁾
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						
Inclusion criteria	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 (2.5 mg daily) vs placebo + letrozole (2.5 mg daily)	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + letrozole (2.5 mg daily)	Ribociclib (600mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + letrozole (2.5 mg 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 (500 mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500 mg every 28 d)	Abemaciclib (150 mg twice daily every 28 d) + anastrozole (1 mg daily) or letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + anastrozole (1 mg daily) or letrozole (2.5 mg daily)
Patient demographic characteristic						
Age, y	T: 63 (64-71) C: 64 (66-70)	T: 62 (60-88) C: 61 (28-88)	T: 62 (29-91) C: 63 (29-88)	T: 57 (30-88) C: 56 (29-88)	T: 59 (32-91) C: 63 (29-88)	T: 63 (38-87) C: 63 (32-88)
Nb. 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 one. Except these 3 outliers, no high or unclear risk of bias was observed in any other studies.

Studienergebnisse:

- CDK4/6 inhibitor group had a longer PFS (HR 0.51; 95% CI, 0.46–0.57, $P < 0.00001$), a better objective response (risk rate=1.53; 95% CI, 1.35–1.74, $P < 0.00001$), as well as a better clinical benefit response (risk rate=1.29; 95% CI, 1.13–1.47, $P = .0001$).
- subgroup analyses of PFS according to stratification factors and other baseline characteristics confirmed a great performance of CDK4/6 inhibitors across the all subgroups (-> Tab.)
- 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{P} , %
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

							Exp/ctr		
1st line studies									
Palbociclib letrozole Finn/2016	+	Phase 3	PFS	444/22 2	62/61	15.3	56.1/56.8	37.6/62.4	5
Ribociclib letrozole Hortobagyi /2016	+	Phase 3	PFS	334/33 4	62/63	23	52.4/51.2	34.1/65.9	5
Abemaciclib letrozole Goetz/2017	+	Phase 3	PFS	328/16 5	63/63	17.8	45.7/48.5	41.2/58.8	5
2nd line studies								Previous adjuvant/1st line	
Palbociclib faslodex Cristofanilli/ 2016	+	Phase 3	PFS	347/17 4	57/56	8.9	100/100	21/79* vs 21/78	5
Ribociclib faslodex Sledge/2018	+	Phase 3	PFS	484/28 2	63/63	Not reported	80/82.6	59.7/22.7 vs 58.7/16.5	5
Abemaciclib faslodex Sledge/2017	+	Phase 3	PFS	446/22 3	59/62	19.5	100/100	59/38.3 vs 59.6/38.1	5

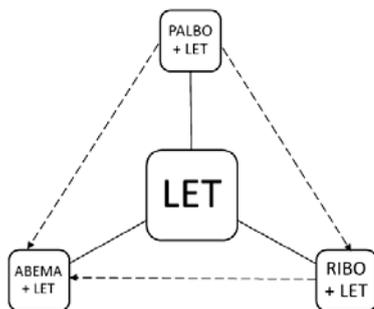


Fig.2 Direct and indirect first line treatment comparison diagram.
LET letrozole, PALBO palbociclib, RIBO ribociclib, ABEMA abemaciclib

Studienergebnisse:

First line endocrine therapy

Direkte Vergleiche

- Hazard ratios for PFS were respectively 0.58 (95% CI 0.46–0.72), 0.56 (95% CI 0.43–0.72) and 0.54 (95% CI 0.41–0.72) for the three main direct comparisons of palbociclib, ribociclib, and abemaciclib

Indirekte Vergleiche

- Palbociclib vs ribociclib

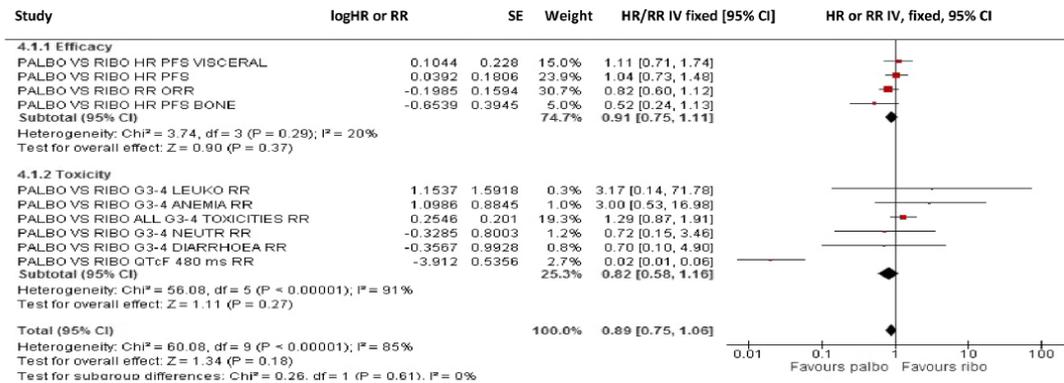


Fig. 3 Forest plots for all indirect comparisons among CDK4–6 inhibitors in first-line trials for advanced ER+BC patients: palbociclib versus ribociclib

- palbociclib versus abemaciclib

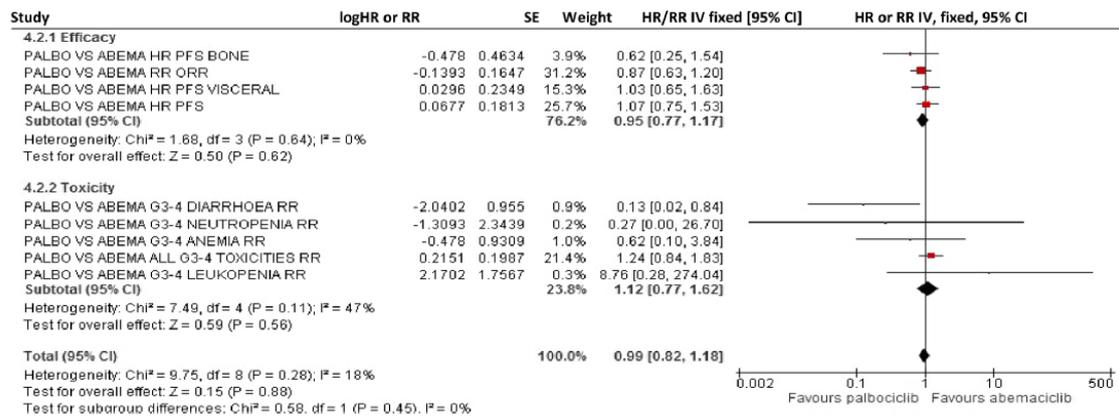


Fig. 4 Forest plots for all indirect comparisons among CDK4–6 inhibitors in first-line trials for advanced ER+BC patients: palbociclib versus abemaciclib

- ribociclib versus abemaciclib

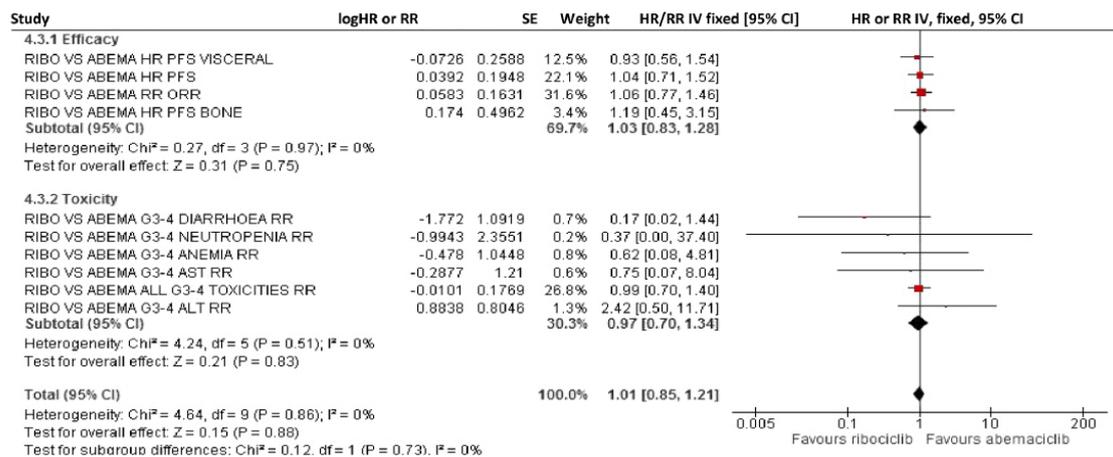


Fig. 5 Forest plots for all indirect comparisons among CDK4–6 inhibitors in first-line trials for advanced ER+BC patients: ribociclib versus abemaciclib

Second-line endocrine therapy

Direkte Vergleiche:

- PFS and ORR: Hazard ratios for PFS were respectively 0.46 (95% CI 0.36–0.59), 0.59 (95% CI 0.48–0.73) and 0.55 (95% CI 0.44–0.78) for the 3 main direct comparisons of palbociclib, ribociclib, and abemaciclib in second-line settings.

Indirekte Vergleiche

- In indirect comparisons, all three second-line agents (CDK4–6 + fulvestrant) were similar in term of PFS: HR_{ind} 0.78 (95% CI 0.57–1.07), 0.84 (95% CI 0.61–1.14) and 1.07 (95% CI 0.81–1.43) for palbociclib versus ribociclib, palbociclib versus abemaciclib and ribociclib versus abemaciclib comparisons. (The treatment inconsistency was low: P for heterogeneity 0.29, I² = 19%). Similarly, ORR was not significantly different among the three comparisons: RR_{ind} 1.21 (95% CI 0.66–2.22), 1.04 (95% CI 0.57–1.91), and 1.26 (95% CI 0.8–1.98)
- All G3–4 toxicities (only for palbociclib and ribociclib comparison), G3–4 leukopenia, neutropenia, anemia, and diarrhea were analyzed. No differences among agents were found, except less G3–4 diarrhea with palbociclib and ribociclib compared with abemaciclib (RR_{ind} 0 [95% CI 0–0.15], P = 0.002 and 0.02 [95% CI 0–0.36], P = 0.007) and less G3–4 anemia with ribociclib compared to abemaciclib (RR_{ind} 0.18 [95% CI 0.03–1.04], P = 0.05)

Anmerkung/Fazit der Autoren

According to these data, based on similar effect on PFS and ORR and despite a different toxicity profile, there is still no clinical tool aiding decision-making for first-line and subsequent therapies for the treatment of advanced ER + BC. Ongoing biomarker studies will elucidate the best strategy in the whole ER + BC population and subgroups (luminal A vs. B disease)

Kommentare zum Review

- Eingeschlossene Studien umfassen first- oder secondline endocrine setting; Analysen getrennt nach Therapielinie
- Transitivitäts-, Homogenitäts- und Konsistenzannahmen im Review überprüft bzw. diskutiert
- keine Daten zu OS, Wirksamkeitsuntersuchung basiert auf PFS und ORR

Bottcher TM et al., 2019 [3]. (AWG 1/ AWG2)

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 RCT 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 ETs in HR+/HER2 MBC regarding efficacy, tolerability and safety.

Methodik

Population: HR+/HER2- MBC

Intervention: everolimus, abemaciclib, ribociclib or palbociclib in combination with ET

Komparator: ET

Endpunkte: OS, PFS, ORR, AE

Recherche/Suchzeitraum: Pubmed search on the 2 November 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

randomization of patients (risk of selection bias), blinding (risk of performance bias), lost to follow-up and whether the results were analyzed in accordance with the intention to treat (ITT) principle or per protocol. Additionally, unequal attritions and whether outcomes were assessed by blinded investigators (risk of detection bias)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 8 RCTs

- 4 Studies Patients received treatments as first-line metastatic treatment (27-29, 32)
- 2 Studies previously treated for metastatic disease (25, 30)
- 2 Studies: Mixed population (26, 31)

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	
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 (HR for disease progression or death was 0.49; 95% CI 0.32–0.75; one-sided $p < .0001$) [28], and 30.5 versus 19.3 months (HR 0.65; 95% CI 0.51–0.84; $p = .001$) [29]. 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 MONALEE SA-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	P + ET	RIB + ET	PAL + ET	PAL + ET	PAL + ET	ABE + ET	ABE + ET
Med. PFS (mo)	10.6 ^b	4.1 ^b	NR	20.2	30.5 ^b	9.5	22.4 ^b	10.2 ^b
(95% CI)	(9.5–NR)	(2.8–5.8)	(19.3–NR)	(13.8–27.5)	(24.7–NR)	(9.2–11)	(3.5–5.6)	NR ^b
Med. TTP (mo)	8.6	4.5	–	–	–	–	–	–
(95% CI)	(6–14)	(3.6–8.7)	–	–	–	–	–	–
HR (95% CI)	0.54	(0.36–0.81)	0.59 ^b	(0.43–0.72);	0.65 ^b	(0.51–0.84);	0.46 ^b	(0.36–0.58);
p-value	p = .0021	p < .001	p = .002	p < .0001	p = .001	p < .0001	p < .001	p = .000102
Med. OS (mo)	NR	32.9	NR	37.5	NR	NR	NR	NR
HR (95% CI)	0.45	(0.24–0.81)	–	0.81	(0.49–1.35)	–	–	–
Best overall response:	8.7	9.2	7	43	42.1	19	35.2	16.1
ORR, ITT (%)	–	–	(4.9–9.7)	(32–54)	(37.5–46.9)	(15.0–23.6)	(30.8–39.6)	(11.3–21.0)
SD, ITT (%)	–	–	–	–	–	–	–	–
ORR, MD (%)	14	13	74.6	64.4	33.2	33.2	28.4	37.0
SD, MD (%)	–	–	–	–	–	–	–	–
CBR, ITT (%)	61	42	–	–	–	–	–	–
(95% CI)	(47–74)	(29–56)	(75–84)	(68–76)	(81–88)	(61–72)	(68–76.4)	(49.5–62.6)
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 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 HRp/ 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

Beith J et al., 2016 [2]. (AWG 1/ AWG2)

Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of novel combinations with standard endocrine therapy options in women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer

Methodik

Population: women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer

Intervention/ Komparator (exclusion of adjuvant therapy):

- aromatase inhibitors (AIs), letrozole, anastrozole and exemestane;
- selective estrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, raloxifene, toremifene
- selective estrogen receptor degrader (SERD) fulvestrant;
- mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)- inhibitors everolimus, temsirolimus and ridaforolimus;
- VEGF inhibitors bevacizumab, cediranib and enzastaurin;
- Pi3K inhibitors buparlisib and pictilisib;
- cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor palbociclib;
- IGFR inhibitors ganitumab, figitumumab, dalotuzumab and AS1402;
- androgen antagonist abiraterone acetate;
- EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) gefitinib and lapatinib (also an HER2 TKI);
- GnRH agonist goserelin;
- HDAC inhibitor entinostat;
- and the SRC TKI dasatinib.

Endpunkt:

- PFS; OS, clinical benefit rate, AEs on grade 3 or 4 events

Recherche/Suchzeitraum:

- December 2015 in Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Reviews of Effect, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, MEDLINE and Daily MEDLINE plus handsearch in ASCO, ESMO, EBCC, SABCS libraries

Qualitätsbewertung der Studien:

- using the MERGE criteria for evaluating the quality of studies and assessing the effect of interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 32 Studien (n=10.405 Patienten)

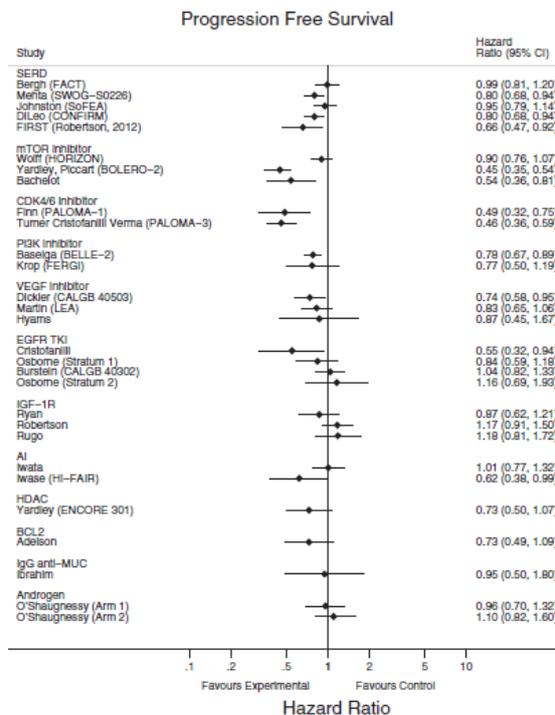
Charakteristika der Population:

- 555 (5%) had HER2 positive metastatic breast cancer.
- Interventions: addition of a trial agent to standard treatment (n=24), optimization strategies (n=8)
- 12 Studien=Firstline; 5 Studien= First- oder Secondline; 9 Studien= Secondline und später; 6 Studien ohne nähere Informationen
- The majority (n = 21) of the studies were in endocrine resistant settings, with a further 10 studies with a mixed population of women with endocrine resistant or sensitive tumors

Qualität der Studien:

- MERGE assessment: 15 studies had a low risk of bias, 13 had low to moderate risk of bias and 7 had moderate to high risk of bias

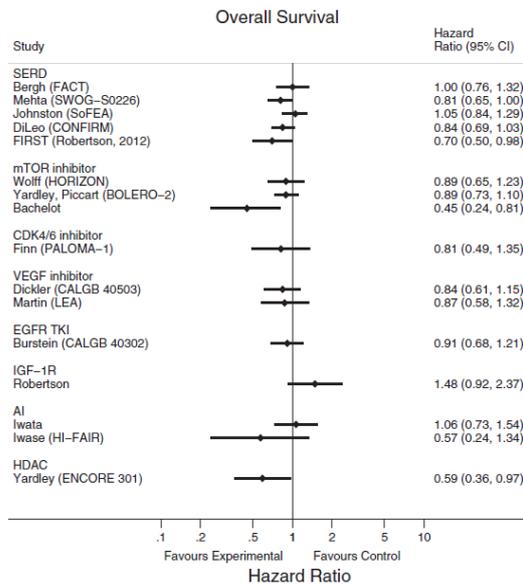
Studienergebnisse (**Anhang 1: Charakteristik und Studienergebnisse auf Einzelstudienbasis**)



- greatest difference in PFS between arms was seen with the addition of a CDK4/6 inhibitor to either an AI or a SERD (HR between 0.36 and 0.75).
- Addition of treatment with an mTOR inhibitor (HR between 0.35 and 1.07), Pi3K inhibitor (HR between 0.50 and 1.19), SERD (HR between 0.47 and 1.20) and VEGF inhibitors (HR between 0.45 and 1.67) showed significant benefit in PFS in some studies.
- With the exception of one study, no significant PFS improvement was seen with EGFR TKIs and all IGFR inhibitor studies failed to show a benefit.
- Phase 2 data from a study with an HDAC inhibitor and another with a BCL2 inhibitor showed a trend toward benefit (HR 0.73 [95% CI 0.50, 1.07]; HR 0.73 [95% CI 0.49, 1.09], respectively), but this needs to be confirmed in larger ongoing phase III studies.

Overall survival

- None of the studies included in this review were powered for OS; results were reported for 16 of the 32 studies.
- No significant improvements in OS were reported with SERDs (HR between 0.24 and 1.34) and VEGF inhibitors (HR between 0.58 and 1.32)
- Of the 3 mTOR inhibitor studies with OS results, 1 showed a significant OS advantage (HR 0.45; 95% CI 0.24–0.81) for the combination of an mTOR inhibitor with tamoxifen.
- The results of the phase 2 HDAC study look promising, but need to be confirmed in larger studies.



Clinical benefit rate

- relative risk of clinical benefit was not improved in any studies regardless of the class of experimental agent

Safety

- Of the 32 studies included in the review, 28 reported toxicity data.
- Where more than 1 study reported discontinuation rates, they were generally highest with VEGF inhibitors (between 20.5% and 39%), with the LEA study reporting an unexpectedly high rate of toxicity-related deaths (4.2%; n = 8) with the combination of a VEGF inhibitor with endocrine therapy compared to no deaths with endocrine therapy alone, prompting the authors to suggest a possible toxicity interaction between these agents EGFR TKIs (12–20%), mTOR inhibitors (7.5–29%) and SERDs (2–27%) also reported higher discontinuation rates than those seen with AIs (0–6%) and IGF-1R inhibitors (1–12.8%).
- Stomatitis and hyperglycemia were commonly reported with mTOR inhibitors; pain and fatigue with SERDs; hypertension, diarrhea, proteinuria and dyspnea with VEGF inhibitors; stomatitis and neutropenia with IGFR inhibitors; neutropenia, leukopenia and anemia with CDK4/6 inhibitors; and hyperglycemia, rash and abnormal blood chemistry levels with Pi3K inhibitors.
- In addition, a study of an IGFR inhibitor in combination with an mTOR inhibitor and an AI was stopped early due to high rates of stomatitis with an overall rate of 68% (22/33 patients) and grade 3 stomatitis in 11 (35%) patients. Dose reduction of the mTOR inhibitor improved rates of grade 3 stomatitis but rates remained high for grade 1 and 2 stomatitis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Limitations: The studies included in this review were too heterogeneous to allow for meta-analysis. While we excluded studies of patients with HER2 positive metastatic breast cancer from this review, a small number of patients (5%) were included in the studies we reviewed. We attempted to separate studies according to whether the patient populations were endocrine resistant or sensitive; however, it was unclear in most publications whether all or some patients had received prior endocrine therapy.

Conclusion: PFS benefit has been shown with the addition of a SERD or novel agents targeting CDK4/6, mTOR and Pi3K pathways. If early results can be confirmed by phase 3 studies, the benefits of new combination therapy may lead to significant changes to the way we treat these patients. Phase 3 studies with CDK4/6 inhibitors, Pi3K inhibitors and HDAC inhibitors are currently ongoing.

Kommentare zum Review

- Heterogenes Patientenkollektiv, insbesondere hinsichtlich Therapielinie, keine separate Auswertung nach Therapielinie.
- Nicht alle im Review adressierten Wirkstoffe haben eine Zulassung im AWG
- Funding and Conflict of Interests reported
- Risk of bias –Bewertung nur als Zusammenfassung dargestellt, Verknüpfung der Ergebnisse der Einzelstudien mit dem individuellen Verzerrungsrisiko nicht mgl

Patterson-Lomba O et al., 2019 [17]. (AWG 1/ AWG 2)

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:

- Efficacy outcomes: OS, PFS, Time to progression (TTP), ORR
- Safety outcomes: AE, SAE, 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 “Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care”

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs

Charakteristika der Studien:

- 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.

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)									
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:
 - 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 3 trials, partly due to the former trial being in the first-line setting.
- 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.

TABLE 3 Outcomes in the premenopausal populations

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
PFS hazard ratio	0.50	NA	0.45	NA	0.61	0.98	NA	0.55	NA
95% CI	(0.29-0.87)	NA	(0.26-0.75)	NA	(0.37-1.00)	(0.62-1.55)	NA	(0.44-0.69)	NA
Median PFS (mo)	9.5	5.6	Not reached	10.5	NR	NR	NR	23.8	13.0
95% CI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	(19.2-not reached)	(11.0-16.4)
TTP hazard ratio	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
95% CI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Median TTP (mo)	NR	NR	NR	NR	16.3	14.5	13.5	NR	NR
95% CI	NR	NR	NR	NR	(7.5-25.1)	(11.0-18.0)	(10.3-16.8)	NR	NR
OS hazard ratio	NR	NR	NR	NR	0.60	0.52	NR	0.92	NA
95% CI	NR	NR	NR	NR	(0.28-1.32)	(0.23-1.19)	NR	(0.6-1.4)	NA
Median OS (mo)	NR	NR	NR	NR	Not reached ^b	Not reached ^b	53.5	Not Reached ^b	29.4
95% CI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	(28.2, NE)
ORR, N (%)	18 (25.0)	4 (11.1)	31 (43.1) ^d	8 (19.0) ^d	NR ^c	NR ^c	NR ^c	137 (40.9)	100 (29.7)
CBR, N (%)	50 (69.4)	16 (44.4)	56 (77.8) ^d	29 (69.0) ^d	NR ^c	NR ^c	NR ^c	265 (79.1)	235 (69.7)
Overall AEs, N (%)	71 (98.6)	35 (97.2)	70 (98.6)	40 (95.2)	NR	NR	NR	329 (98.2)	317 (94.1)
Overall SAEs, N (%)	10 (14.1)	7 (19.4)	8 (11.3)	2 (4.8)	NR	NR	NR	60 (17.9)	39 (11.6)
Discontinuation due to AE, N (%)	4 (5.6)	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)	NR	NR	NR	21 (6.3)	12 (3.6)
All-cause discontinuation, N (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	161 (48.1)	216 (64.1)
EORTC QLQ-C30 hazard ratio	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.7 ^e	NA ^e
EORTC QLQ-B23 hazard ratio	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.68 ^e	NA ^e
FACT-B hazard ratio	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
EQ-5D	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.68 ^e	NA ^e

Abbreviation(s): AE, adverse event; CBR, clinical benefit rate; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist (eg, goserelin); NA, not applicable; NE, not estimable; NR, not reported; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SAE, serious AE; TTP, time to progression.

^aSample size and outcomes correspond to the pre- or peri-menopausal population.

^bMedian OS was not reached.

^cThe poster has information for partial response and stable response, but not for complete response. Therefore we cannot derive ORR and CBR values.

^dThe reported ORR and CBR values pertain to the ITT population.

- No NMA conducted due to lack of clinical similarity of the studies (different endocrine therapies, first-line vs second line setting)

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)
- Zu OS und PRO wenig Daten verfügbar

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [13].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, 08.2019 AWMF Registernummer 032-045OL

Fragestellung

Die Ziele der S3-LL für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und der ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die dritte Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert:

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der LL-Version von 2012; Inhalt: 29 Themen zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen; Interessenkonflikterklärungen vorliegend und bewertet
- Bearbeitung der Themen: Leitlinienadaptation für ca. 80% der Statements/ Empfehlungen, De-novo-Recherche nach SR oder Primärliteratur für 20% der Statements/Empfehlungen

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von bestehenden Leitlinien:

- Recherche nach LL, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Primärliteratur und SR:

- Formulierung von PICO-Fragen
- Recherche in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE

- Evidenzgraduierung nach 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:

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	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/O gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades:

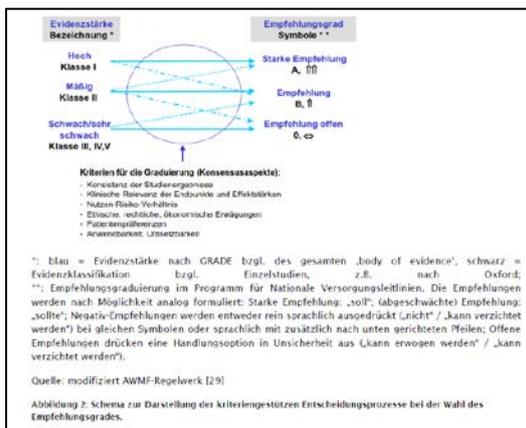


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

Stand der LL: 01.12.2017, gültig bis 30.11.2022

Empfehlungen zum lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom:

4.40.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT)
Empfehlungsgrad A	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal positiven Mammakarzinomen.
Level of Evidence 1a	Quelle: [650]
	Starker Konsens

Quelle:

650. McGale, P., et al., Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*, 2014. 383(9935): p. 2127-35

4.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Quellen:

700. Bartelink, H., et al., Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 207-15.

701. Scotti, V., et al., Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treat Rev*, 2013. 39(2): p. 119-24.

4.58.	Konsensbasierte Empfehlung/Statement
	Neoadjuvante systemische Therapie
EK	a.) 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
EK	b.) Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

4.59.	Evidenz- /konsensbasierte Statements
	Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie
Level of Evidence 1a	a.) 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.
	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens
Level of Evidence 1a	b.) Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens
EK	c.) Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

Quellen:

558. von Minckwitz, G., et al., Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*, 2011. 125(1): p. 145-56.
560. Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 2014. 384(9938): p. 164-72.
793. Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, 2006. 24(12): p. 1940-9.
794. Bear, H.D., et al., Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*, 2006. 24(13): p. 2019-27.
795. von Minckwitz, G., et al., In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol*, 2005. 16(1): p. 56-63.

4.60.	Konsensbasierte Empfehlungen
	Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen
EK	a.) 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
EK	b.) Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Empfehlungen zum lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom:

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Systemische endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. 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: [29, 986-991]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>
986. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*, 1998. 16(10): p. 3439-60.
987. Stockler, M., et al., The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997.
988. Stockler, M., et al., Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2000. 26(3): p. 151-68.
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.
990. Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation. 2014 Available from: http://guidelines.cancer australia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf.
991. Partridge, A.H., et al., Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2014. 32(29): p. 3307-29.

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Kombinierte chemo-endokrine Therapie
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	Conchrane: [1004] Quelle: [1005]
	Starker Konsens

Quellen:

1004. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. Cd003372.
1005. Sledge, G.W., Jr., et al., Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(2): p. 262-6.



5.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Ovarialsuppression und Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad A	Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl, wenn die Therapie mit Tamoxifen nicht vor weniger als 12 Monaten beendet wurde. Alternativ kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion wie bei postmenopausalen Patientinnen vorgegangen werden und die endokrine Therapie mit CDK 4/6 Inhibitoren kombiniert werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 989, 1006, 1007]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
1006. Klijn, J.G., et al., Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 343-53.
1007. (NBOCC), N.B.a.O.C.C., Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer. 2010, Surry Hills

5.16.	Evidenz- /konsensbasierte Empfehlung
	Weitere Therapien bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad 0	In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination z.B. mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant ggf. in Kombination mit Palbociclib zum Einsatz kommen. Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.
2c/EK	Quellen: [29, 1008, 1009]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>
1008. Taylor, C.W., et al., Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol, 1998. 16(3): p. 994-9.
1009. Loibl, S., et al., Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy—results from Paloma-3. J Clin Oncol, 2016. 34(suppl): p. abstr 524.

5.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad A	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte, kann nicht ausgesprochen werden. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.
Level of Evidence 1a	Conchrane: [994] Quellen: [29, 986, 989, 1015-1018]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>
986. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*, 1998. 16(10): p. 3439-60.
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.
994. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. Cd003370
1015. Ellis, M., D. Hayes, and M. Lippman, Treatment of metastatic breast cancer. *Cancer*, 2000. 2000: p. 749-797.
1016. Hayes, D.F., I.C. Henderson, and C.L. Shapiro, Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol*, 1995. 22(2 Suppl 5): p. 5-19; discussion 19-21.
1017. Mouridsen, H., et al., Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2001. 19(10): p. 2596-606.
1018. Mouridsen, H., et al., First-line therapy with letrozole (femara®) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2001. 69(3): p. 291

5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
	Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen
EK	Eine 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
5.19.	Konsensbasierte Empfehlung
	Kombinationstherapien bei postmenopausalen Patientinnen
EK	<p>Eine bestimmte Therapiesequenz kann nicht empfohlen werden. Eine Kombinationsbehandlung von Letrozol oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor stellt eine Therapiealternative zur Monotherapie dar.</p> <p>Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.</p> <p>Kombinationstherapien konnten in Studien eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, bislang aber nicht des Gesamtüberlebens zeigen.</p>
	Starker Konsens
5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
	Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen
EK	<p>Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromataseinhibitor oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar.</p> <p>Nach Progress unter einem nicht-steroidal Aromatasehemmer kann die Kombination von Letrozol oder Fulvestrant mit Palbociclib oder die von Exemestan und Everolimus eingesetzt werden.</p>
	Starker Konsens



5.4.2. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
	Kriterien vor einer Chemotherapie
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens
5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
	Toxizitätsbeurteilung
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Bildgebung) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse erfolgen. Im Verlauf können bei anhaltender Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden.
	Starker Konsens
5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
	Modifikation der Chemotherapie
EK	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.
	Starker Konsens

5.24.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Polychemotherapie/Kombinationstherapie
Empfehlungsgrad B	a.) Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence 1a	De novo-Recherche: [1033, 1034]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad 0	b.) Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1035, 1036] [1037-1040]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad 0	c.) Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1004], [1033]
	Starker Konsens

Quellen:

1004. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. 51 Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. Cd003372.
1033. Dear, R.F., et al., Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. Cd008792.
1034. Sledge, G.W., et al., Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol, 2003. 21(4): p. 588-92.
1035. Miller, K., et al., Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2007. 357(26): p. 2666-76.
1036. Gray, R., et al., Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(30): p. 4966-72.
1037. Robert, N.J., et al., RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 2011. 29(10): p. 1252-1260.
1038. Welt, A., et al., Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial. Breast Cancer Res Treat, 2016. 156(1): p. 97-107.
1039. Lang, I., et al., Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. Lancet Oncol, 2013. 14(2): p. 125-33.
1040. Zielinski, C., et al., Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(9): p. 1230-9.
1041. Ghersi, D., et al., Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. Cd003366

Hintergrund:

keine einheitliche Therapiestrategieempfehlung aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe

- Cochrane Review von Dear et al. 2013:
 - o keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben zwischen Kombinationstherapie und einer sequentiellen Monochemotherapie (OS HR 1,04 95% CI 0,93-1,16; p=0,45 / PFS HR1,11 95% CI 0,99-1,25; p=0,08).

- o signifikant höheres Ansprechen durch Kombi-Chemotherapie
- o höhere Toxizität durch Kombinationschemotherapie (febrile Neutropenien)
- o viele v.a. nicht hämatologische Nebenwirkungen in dieser Metaanalyse nicht beschrieben.
- o In CR betrachtete Szenarien einer sequentiellen Monochemotherapie: a) Wechsel der Monochemotherapie bei Progression oder b) festgelegter Wechsel der Monochemotherapien ohne Progression nach einigen Zyklen; Ergebnisse für beide Szenarien ähnlich

Ergebnisse dieser Metaanalyse unterstützen Empfehlungen einer sequentiellen Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie bis auf die Fälle mit schneller Tumorprogression und hohem Remissionsdruck.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, so können diese primär eingesetzt werden.

- Cochrane Review von Ghersi et al. 2015: Taxan-haltige Chemotherapien
 - o Verbesserung des PFS und Gesamtüberleben sowie Tumoransprechen
 - o Erhöhung des Risiko für Neuropathie und verringern Risiko für Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen

Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie)

- Paclitaxel plus Bevacizumab vs. Paclitaxel-Monotherapie: Phase-3-Studie (E2100) [1035, 1036].
 - o Verdopplung der ORR (unabhängig des Hormonrezeptorstatus)
 - o Sig. Verlängerung des PFS
 - o OS: n.s. (median: 26.7 vs. 25.2 Monate; HR 0.88; p=0.16)
 - o UE signifikant erhöht
- Capecitabin plus Bevacizumab (3 Phase-3-Studien) [1037-1039].

Zusammenfassend zeigten sich in der Bevacizumab –Kombination erhöhte Remissionsraten und verbesserte PFS (allerdings ohne OS-Vorteil).

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
	Monotherapie
EK	<p>Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe, Taxane, und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.</p>
	Starker Konsens

Rugo HS et al., 2016 [20].

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 (Detaillierte Informationen + Bewertungsergebnisse zu finden im METHODOLOGY SUPPLEMENT)

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 3
- 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

- Revision Dates: 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
- Evidenzgrundlage im Anhang 4 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*)

First-line therapy for HR-positive metastatic breast cancer

Postmenopausal women with HR-positive MBC should be offered aromatase inhibitors (AIs) as first-line endocrine therapy (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Combination hormone therapy with fulvestrant, with a loading dose followed by 500 mg every 28 days, plus a nonsteroidal AI may be offered to patients with MBC without prior exposure to adjuvant endocrine therapy (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate*).

Premenopausal women with HR-positive MBC should be offered ovarian suppression or ablation in combination with hormone therapy because contemporary hormonal agents have only been studied among postmenopausal women. (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*)

Treatment should take into account the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to ovarian production of estrogen. (*Type: Evidence and*

Consensus-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate; Strength of Recommendation: Moderate)

Second-line therapy for HR-positive MBC

The choice of second-line hormone therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous endocrine therapy (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

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. (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

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). (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Targeted Therapy

A nonsteroidal AI and palbociclib may be offered to postmenopausal women with treatment-naive 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*).

Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC who experience progression during prior treatment with nonsteroidal AIs, with or without one line of prior chemotherapy, either before or after treatment with fulvestrant, because PFS but not OS was improved compared with exemestane alone. This combination should not be offered as first-line therapy for patients who experience relapse 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naive to hormone therapy (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Postmenopausal women

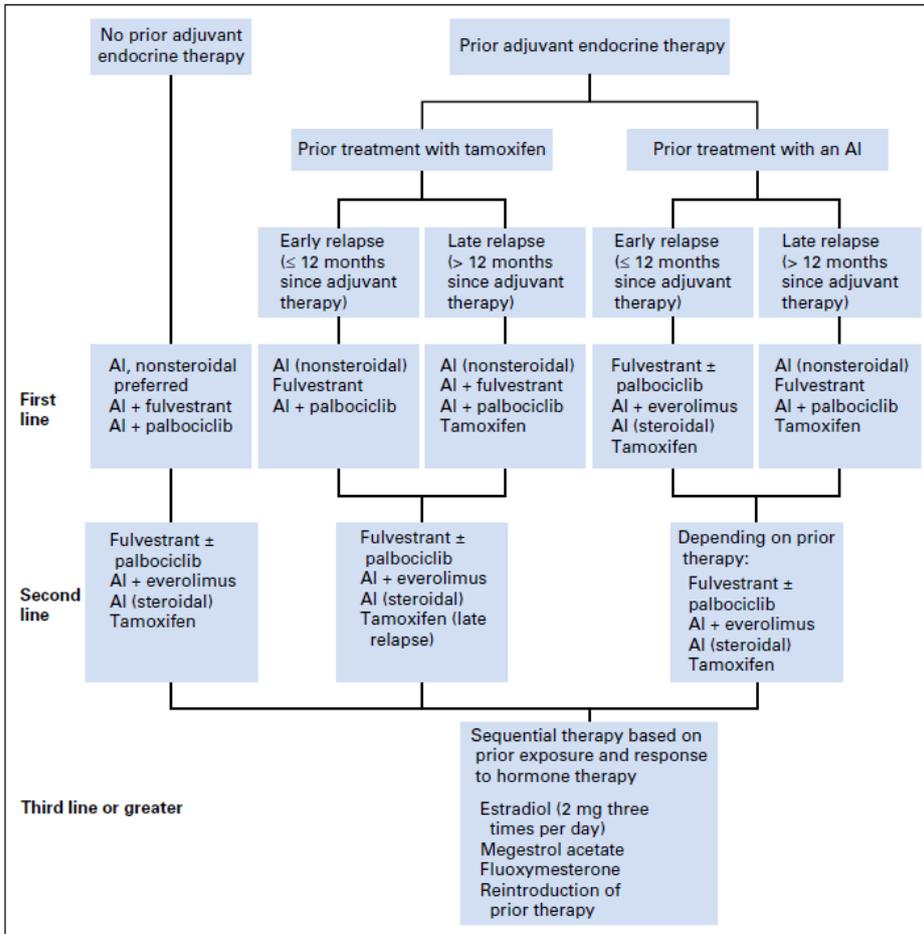


Fig 1. Hormone therapy for postmenopausal women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered 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

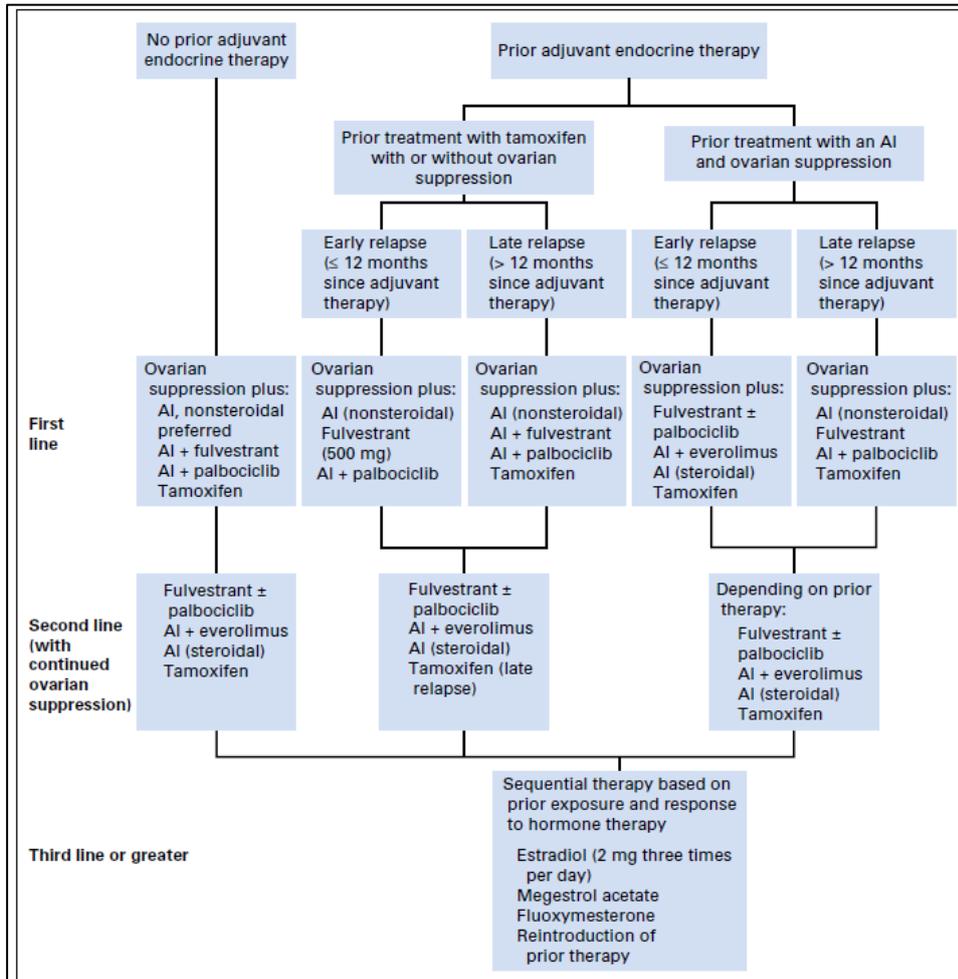


Fig 2. Hormone therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered 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.

NICE, 2009 [16].

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/Meta-analysen 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 pre-menopausal 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.

¹⁾ 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.

²⁾ 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 receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFECT. *J Clin Oncol* 26: 1664–1670.

³⁾ Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(1): 19–29.

⁴⁾ 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.

- ⁵⁾ 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.

Chemotherapy

Recommendation

1.3.8 On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on limited randomised trial evidence and GDG consensus

1.3.9 Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity. [2009]

Qualifying statement: This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.

Clinical evidence

Combination versus sequential chemotherapy

Evidence for comparing single chemotherapy with sequential chemotherapy comprised five RCTs (Creech et al. 1979; Chlebowski et al. 1979; Sledge et al. 2003; Smalley et al. 1976 and Baker et al. 1974) and one observational study (Chlebowski et al. 1989). The older studies were not always very stringently reported. Two small, poor quality trials (Baker et al. 1974 and Creech et al. 1979) found no significant difference in tumour response, response duration, time to progression or overall survival when chemotherapy agents were given together or sequentially (on disease progression).

Two other studies (Chlebowski et al. 1979 and Smalley et al. 1976) and a retrospective analysis of their data (Chlebowski et al. 1989) showed that whilst combined therapy resulted in superior tumour response and apparently significantly longer median overall survival, follow-up revealed that long term survival was no different between study arms.

One large RCT (Sledge et al. 2003) demonstrated that combining anthracycline and taxane, rather than giving the drugs sequentially in either order, resulted in a better tumour response and superior time to progression but did not improve median overall survival.

Consistently, adverse events due to combined therapy were reported as being more numerous or of greater severity than those experienced with single agents.

Combined versus single chemotherapy regimes

Evidence for comparing single chemotherapy with combined chemotherapy comprised one very high quality systematic review (n > 7,000 study participants) (Carrick et al. 2005) a more modest systematic review (Takeda et al. 2007) three RCTs (Eijertsen et al. 2004; Pacilio et al. 2006 and Martin et al. 2007) and two post-study papers published from the pivotal trial by O'Shaughnessy et al. 2002 (Leonard et al. 2006 and Miles et al. 2004).

Good evidence suggests that the relative risk of death was significantly reduced for patients given combined chemotherapy agents compared with single drugs as first- or second-line treatment. The advantage was greatest for combinations which did not include their comparator. Combined therapies containing anthracyclines or alkylating agents were significantly better at reducing the relative risk of death whereas taxanes did not improve survival as part of a combined therapy.

RCT evidence from three trials showed that first-line treatment with combined therapies including an anthracycline and/or taxane compared with the same anthracycline or taxane, provided no survival advantages but were associated with higher levels of adverse events.

Quality of life outcomes were equivocal. Similarly, a small RCT compared second-line (or higher) combined therapy of vinorelbine and gemcitabine with vinorelbine alone and reported no significant difference in overall survival between arms but more adverse events with combined therapy. In contrast, a post-study analyses of long term patient outcomes from a trial of capecitabine (CAP) and docetaxel (DOC) vs DOC alone showed that either combined or sequential therapy with the two agents was significantly better in terms of survival than receiving DOC alone.

Although considerable data were published within systematic reviews about comparison of adverse events and quality of life between combined and single agent regimes the findings were equivocal across studies

Hinweis: Die folgende Empfehlung zur Therapiesequenz basiert auf gesundheitsökonomischer Evidenz (siehe qualifying statement):

1.3.10 For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic chemotherapy should be offered in the following sequence:

- first line: single-agent docetaxel
- second line: single-agent vinorelbine or capecitabine
- third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (whichever was not used as secondline treatment). [2009]

Qualifying statement: This recommendation was based on the findings of a health economic analysis that compared the cost-effectiveness of various sequences of single-agent and combination chemotherapy regimens, for patients who are anthracycline resistant or for whom anthracycline therapy is contraindicated....

Clinical evidence

Vinorelbine

The level of evidence on the use of vinorelbine (VIN) as a monotherapy or in combination with other agents is generally of very poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II trials or small RCTs.

Vinorelbine monotherapy

One small, statistically underpowered RCT (Pajk et al. 2008) compared VIN with capecitabine (CAP) in a small number of heavily pre-treated women and reported no significant difference in response or survival outcomes but more adverse events (particularly neutro-penia) in the VIN group. Two poor quality phase II studies evaluated VIN for women with metastatic disease (Udom et al. 2000 and Zelek et al. 2001) finding that as second- or thirdline treatment response rates of up to 41%, response duration of 4 months and time to progression of ~2.75 months were reported.

Vinorelbine combined therapy

Two poor to moderate quality RCTs tested VIN in combination with 5'-fluorouracil (5'-FU) vs docetaxel (DOC) (Bonneterre et al. 2002) or gemcitabine (GEM) vs VIN (Martin et al. 2007). VIN and 5'-FU combined resulted in similar treatment outcomes as DOC monotherapy but with a higher incidence of neutropenia. VIN and GEM resulted in superior progression-free survival, but not significantly different overall survival or response duration, compared with VIN alone. Thirteen poor to moderate quality phase II, non-comparative, studies described VIN combined with: trastuzumab (TRZ) (Burstein et al. 2003; Chan et al. 2006; Jahanzeb et al. 2002; Bartsch et al. 2007; De Maio et al. 2007 and Catania et al. 2007b), CAP (Ghosn et al. 2006 and Davis 2007), DOC (Mayordomo et al. 2004), GEM (Ardavanis et al. 2007 and Colomer et al. 2006), 5'-FU (Stuart 2008), mitozantrone (Onyenadum et al. 2007), cisplatin followed by DOC (Shamseddine et al. 2006) and CAP followed by DOC (Ghosn et al. 2008). For all phase II combination studies, the overall tumour response rates ranged from 33-75%, median overall survival from 13-35.8 months, median response duration from 2.6-17.5 months, median time to progression (reported in two studies) from 6.6-8.6 months and median progression-free survival (reported in two studies) from 9.6-9.9 months. The most commonly reported adverse events attributed to VIN were neutropenia, nausea and vomiting and alopecia.

Taxanes

There was good quality evidence on the use of taxanes as first- or second-line monotherapy or in combination, comprising a high quality Cancer Care Ontario guideline (Verma et al. 2003), two good systematic reviews (Ghersi et al. 2005 and Bria et al. 2005) and four RCTs (Lin et al. 2007; Cassier et al.2008; Bontenbal et al.2005 and Jones et al. 2005). The total patient number exceeded 15,000.

Anthracycline naïve women did not derive any benefit from paclitaxel (PAC) as first line monotherapy compared with controls. A large systematic review (Verma et al. 2003) found that for anthracycline naïve patients, when taxanes were added to anthracycline based regimes, there were no significant differences in time to progression (TTP) or overall survival (OS) but tumour response was significantly improved. However, PAC and doxorubicin (DOX) combined therapy resulted in superior median OS and TTP compared with 5'-FU, DOX and cyclophosphamide (FAC) combined. There was no evidence to suggest a significant difference in quality of life between DOC and PAC when either was combined with anthracycline as first-line therapy. One moderate RCT (Bontenbal et al.2005) demonstrated that DOX and DOC combined therapy in first line treatment of advanced disease resulted in superior tumour response and clinical benefit, when

compared with FAC. Time to event analyses also showed significant reductions in the risk of death and time to progression with AT therapy compared to FAC but there were more reports of febrile neutropenia with FAC.

Meta-analysis demonstrated significant improvements in TTP, tumour response and time to treatment failure in favour of taxane containing regimes compared with non-taxane containing regimes and a borderline advantage in OS. However, statistical significance for OS and TTP was lost when only first-line therapy with taxanes was considered. Taxanes and taxane-containing regimes were reported to have a higher incidence of neurotoxicity and leukopenia but fewer cases of nausea and vomiting than controls.

PAC monotherapy was preferable to mitomycin in terms of TTP but not other outcomes. DOC monotherapy correlated with improved OS (compared with combined mitomycin and vinblastine) and improved TTP and tumour response compared with several other multi-agent therapies. Good RCT data (Jones et al. 2005) demonstrated a significant advantage in OS, TTP and response duration for patients on DOC versus PAC monotherapy although the tumour responses were similar. Another RCT (Cassier et al. 2008) found no significant differences in efficacy or survival outcomes between PAC and DOC as first-line therapy combined with DOX then given as monotherapy

1.3.11 Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate[4]. [2009]

Qualifying statement: This recommendation is from 'Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer', NICE technology appraisal guidance 116 (2007). It was formulated by the technology appraisal and not by the guideline developers. It has been incorporated into this guideline in line with NICE procedures for developing clinical guidelines, and the evidence to support the recommendation can be found at www.nice.org.uk/TA116.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2019) am 02.09.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum* 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)
6	#4 AND #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Sep 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.09.2019

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH
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 neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[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 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 studies[pt] OR validation studies[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 ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.09.2019

#	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])))
7	((#6) AND ("2014/09/01"[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]))

Referenzen

1. **Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, Zhou Z, Xie J, Chandiwana D, et al.** Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2018;34(9):1645-1652.
2. **Beith J, Burslem K, Bell R, Woodward N, McCarthy N, De Boer R, et al.** Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12 Suppl 1:3-18.
3. **Bottcher 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.
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 – Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, in Kombination mit einem Aromatasehemmer) vom 04. Juli 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3862/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_BAnz.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 – Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, in Kombination mit Fulvestrant) vom 04. Juli 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3863/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_BAnz.pdf.
7. **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 (in Kombination mit Fulvestrant) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-409/2019-05-02_Geltende-Fassung_Abemaciclib_D-401.pdf.
8. **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 16. März 2018 befristet bis 01. März 2019 - Ribociclib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-311/2018-03-16_Geltende-Fassung_Ribociclib_D-307.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 18. Juli 2019 - Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b1 und b2) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-394/2019-07-18_Geltende-Fassung_Palbociclib_D-395.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 20. September 2018 - Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-410/2019-05-02_Geltende-Fassung_Abemaciclib_D-400.pdf.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 10.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.
12. **Lee CI, Goodwin A, Wilcken N.** Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(1):Cd011093. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011093.pub2>.
13. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.2 [online]. AWMF-Registerernummer 032-045OL. 08.2019. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 04.09.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2019-08.pdf.
14. **Lin WZ, Xu QN, Wang HB, Li XY.** Fulvestrant plus targeted agents versus fulvestrant alone for treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer progressed on previous endocrine therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer 2017;24(3):345-352.
15. **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.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 04.09.2019]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
17. **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.
18. **Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC, et al.** Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat 2019;174(3):597-604.
19. **Ramos-Esquivel A, Hernandez-Steller H, Savard MF, Landaverde DU.** Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. Breast Cancer 2018;25(4):479-488.
20. **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.

21. **Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O.** Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8(11):337-347.
22. **Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R.** Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(3):Cd011276. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011276.pub2>.
23. **Wang J, Xu B, Wang W, Zhai X, Chen X.** Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171(3):535-544.
24. **Wang N, Wang K, Liu YT, Song FX.** Everolimus plus endocrine vs endocrine therapy in treatment advanced ER+, HER2- breast cancer patients: A meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2019;43(2):106-114.
25. **Zhang J, Huang Y, Wang C, He Y, Zheng S, Wu K.** Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(33):e7846.

Anhang

1. Beith et al. 2016

Studiencharakteristik

First author (study name)	Year*	Phase	Line	Class/Target of experimental agent	Experimental agents (n)	Control agents (n)	Endocrine status	Primary endpoint
Bergh (FACT) ⁵	2012	3	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (258)	Anastrozole alone (256)	Mixed	TTP
Mehta (SWOG-S0226) ⁶	2012	3	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (349)	Anastrozole alone (345)	Mixed	PFS
Johnston (SoFEA) ⁷	2013	3	Second	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (241)	Exemestane alone (61)	Resistant	PFS
DiLeo (CONFIRM) ^{8,9}	2010	3	Any	SERD	Fulvestrant alone (230)	Fulvestrant 250 mg (374)	Resistant	PFS
Robertson 2012, Ellis 2015 (FIRST) ^{10,11}	2012	2	First	SERD	Fulvestrant 500 mg (362)	Anastrozole alone (103)	Mixed	CBR
Wolff (HORIZON) ¹²	2013	3	First	mTOR	Fulvestrant (101)	Fulvestrant 250 mg (374)	Mixed	PFS
Yardley 2013 ¹³ , Piccart 2014 ¹⁴ (BOLERO-2)	2014	3	Second	mTOR	Letrozole plus temsirolimus (550)	Letrozole alone (553)	Mixed	PFS
Bachelor ¹⁵	2012	2	First or Second	mTOR	Exemestane plus everolimus plus (485)	Exemestane plus placebo (239)	Resistant	PFS
Finn (PALOMA-1) ¹⁶	2015	2	First	CDK4/6	Tamoxifen plus everolimus (54)	Tamoxifen alone (57)	Resistant	CBR
Turner 2015, Cristofanilli 2015, Verma, 2015, (PALOMA-3) ¹⁷⁻¹⁹	2015	3	Second	CDK4/6	Letrozole plus palbociclib (84)	Letrozole alone (81)	Mixed	PFS
Baselga (BELLE-2) ²⁰	2015	3	Second	Pi3K	Fulvestrant plus palbociclib (347)	Fulvestrant plus placebo (174)	Resistant	PFS
Krop (FERGI) ²¹	2015	2	Any	Pi3K	Fulvestrant plus buparlisib plus (573)	Fulvestrant plus placebo (574)	Resistant	PFS
Dickler (CALGB 40503) ²²	2015	3	First	VEGF	Fulvestrant plus pictilisib (89)	Fulvestrant plus placebo (79)	Resistant	PFS
Martin (LEA) ²³	2015	3	First	VEGF	Letrozole plus bevacizumab (172)	Letrozole alone (171)	Resistant	PFS
De Jong ²⁴	2012	2	Second	VEGF	Letrozole or fulvestrant plus bevacizumab (184)	Letrozole or fulvestrant alone (190)	Mixed	PFS
Hyams ²⁵	2013	2	Any	VEGF	Fulvestrant plus enzastaurin (94)	Fulvestrant plus placebo (58)	Resistant	CBR
Carlson ²⁶	2012	2	First	EGFR TKI	Fulvestrant plus cediranib (31)	Fulvestrant plus placebo (31)	Sensitive	PFS
Cristofanilli ²⁷	2010	2	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib (72)	Fulvestrant plus gefitinib (69)	Mixed	CBR
					Anastrozole plus gefitinib (43)	Anastrozole plus placebo (50)	Mixed	PFS



First author (study name)	Year*	Phase	Line	Class/Target of experimental agent	Experimental agents (n)	Control agents (n)	Endocrine status	Primary endpoint
Osborne ²⁸	2011	2	First (Stratum 1) Second (Stratum 2)	EGFR TKI	Tamoxifen plus gefitinib (Stratum 1: 105) (Stratum 2: 48)	Tamoxifen plus placebo (Stratum 1: 101) (Stratum 2: 36)	Resistant	PFS (stratum 1) CBR (stratum 2)
Burstein (CALGB 40302) ²⁹ Ryan ³⁰	2014	3	Second	EGFR TKI	Fulvestrant plus lapatinib (146)	Fulvestrant plus placebo (145)	Resistant	PFS
Robertson ³¹	2011	2	First	IGF-1R	Exemestane plus figitumumab (103)	Exemestane alone (102)	NR	PFS
Rugo ³²	2013	2	First or Second	IGF-1R	Exemestane or fulvestrant plus ganitumab (106)	Exemestane or fulvestrant plus placebo (50)	Resistant	PFS
Rugo ³²	2015	2	Any	IGF-1R	Ridaforolimus, dalotuzumab plus exemestane (40)	Ridaforolimus plus exemestane (40)	Resistant	PFS
Paul ³³ Llombart ³⁴	2013	2	Second	Src TKI	Letrozole plus dasatinib (57)	Letrozole alone (63)	Resistant	CBR
	2011	2	First	Src TKI	Exemestane plus dasatinib (79)	Exemestane plus placebo (78)	Resistant	PFS
Iwata ³⁵	2013	3	First	AI	Exemestane plus anastrozole (149)	Exemestane plus placebo (149)	Sensitive	TTP
Iwase(HI FAIR) ³⁶ Yardley (ENCORE 301) ¹³	2012	2	Second	AI	Toremifene (46)	Exemestane alone(45)	Resistant	CBR
	2013	2	Second	HDAC	Exemestane plus entinostat (64)	Exemestane plus placebo (66)	Mixed	PFS
Adelson ³⁷	2015	2	First or Second	BCL2	Fulvestrant plus bortezomib (57)	Fulvestrant alone (59)	Resistant	PFS
Ibrahim ³⁸ O'Shaughnessy ³⁹	2011	2	First	IgG anti-MUC	Letrozole plus A51402 (56)	Letrozole alone (54)	Mixed	ORR
	2015	2	Any	Androgen antagonist	Abiraterone alone (89) Abiraterone plus exemestane (102)	Exemestane alone (51)	Resistant	PFS
Kim (PRESTIGE) ⁴⁰	2014	3	NR	GnRH agonist	Goserelin 10.8 mg 12 weekly (109)	Goserelin 3.6 mg 4 weekly (113)	NR	PFS

*Year of publication or conference.

Studienergebnisse der Einzelstudien

First author (study name)	Line of therapy	Class/Target of experimental agent	Experimental regimen	Control regimen	PFS/TTP* experimental arm months (P value)	PFS / TTP* control arm months	OS experimental arm months (P value)	OS control arm months	CBR experimental arm %	CBR control arm %
Bergh(FACT) ⁵	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole	Anastrozole alone	10.8*(0.91)	10.2*	37.8 (1.0)	38.2	55	55
Mehta (SWOG-S0226) ⁶	First	SERD	Anastrozole plus fulvestrant	Anastrozole alone	15 (0.007)	13.5	47.7 (0.05)	41.3	73	70
Johnston (SoFEA) ⁷	Second	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (arm 1) fulvestrant plus placebo (arm 2)	Exemestane alone (arm 3)	4.4 (0.98 versus arm 2)(arm 1) 4.8 (0.56) (arm 2)	3.4	20.2 (0.61 versus arm 2) (arm 1) 19.4 (0.68) (arm 2)	21.6	34 (arm 1) 32 (arm 2)	55 (arm 1) 54 (arm 2)
DiLeo (CONFIRM) ⁸	Any	SERD	Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 250 mg	6.5 (0.006)	5.5	26.4 (0.02)	22.8	46	40
Robertson 2012 Ellis 2015 (FIRST) ^{10,11}	First	SERD	Fulvestrant	Anastrozole	23.4* (0.01)	13.1*	54.1 (0.04)	48.4	NR	NR
Wolff (HORIZON) ¹²	Second	mTOR	Letrozole plus temsirolimus	Letrozole alone	8.9 (0.25)	9	NR	NR	44	46
Yardley, 2013 ¹³ Piccart, 2014 ¹⁴ (BOLERO-2)	Second	mTOR	Exemestane plus everolimus	Exemestane plus placebo	7.8 (<0.0001)	3.2	31 (0.14)	26.6	51.3	26
Bachelot ¹⁵	First or Second	mTOR	Tamoxifen plus everolimus	Tamoxifen alone	8.6* (0.0021)	4.5*	not reached	32.9	61	42
Finn (PALOMA-1) ¹⁶	First	CDK4/6	Letrozole plus palbociclib	Letrozole alone	20.2 (<0.001)	10.2	37.5 (0.42)	33.3	87	70
Turner 2015 Cristofanilli 2015 (PALOMA-3) ^{17,19}	Second	CDK4/6	Fulvestrant plus palbociclib	Fulvestrant plus placebo	9.5 (<0.001)	4.6	NR	NR	66.6	39.7
Baselga (BELLE-2) ²⁰	Second	Pi3K	Fulvestrant plus buparlisib	Fulvestrant plus placebo	6.9 (<0.0001)	5.0	NR	NR	NR	NR
Krop (FERGI) ²¹	Any	Pi3K	Fulvestrant plus pictilisib	Fulvestrant plus placebo	6.2(NR)	3.8	NR	NR	NR	NR
Dickler (CALGB 40503) ²²	First	VEGF	Letrozole plus bevacizumab	Letrozole alone	20 (0.016)	16	47 (0.27)	41	NR	NR
Martin (LEA) ²³	First	VEGF	Letrozole OR fulvestrant plus bevacizumab	Letrozole OR fulvestrant alone	19.3 (0.13)	14.4	52.1(0.52)	51.8	79	65
De Jong ²⁴	Second	VEGF	Fulvestrant plus enzastaurin	Fulvestrant plus placebo	5.2 (0.59)	5.5	NR	NR	44	41
Hyams ²⁵	Any	VEGF	Fulvestrant plus cediranib	Fulvestrant plus placebo	7.4 (0.67)	3.7	NR	NR	42	42

First author (study name)	Line of therapy	Class/ Target of experimental agent	Experimental regimen	Control regimen	PFS/TTP* experimental arm months (P value)	PFS / TTP* control arm months	OS experimental arm months (P value)	OS control arm months	CBR experimental arm %	CBR control arm %
Carlson ²⁶	Any	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib	Fulvestrant plus gefitinib	5.3 (NR)	5.2	30.3 (NR)	23.9	44	41
Cristofanilli ²⁷	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib	Anastrozole plus placebo	14.7 (NR)	8.4	NR	NR	49	34
Osborne ²⁸	First (stratum 1) Second (stratum 2)	EGFR TKI	Tamoxifen plus gefitinib	Tamoxifen plus placebo	10.9 (0.314) (First Line) 5.7 (0.577) (Second Line)	8.8 (First Line) 7.0 (Second Line)	NR	NR	50 (Stratum 1) 29 (Stratum 2)	46 (Stratum 1) 31 (Stratum 2)
Burstein (CALGB 40302) ²⁹	Second	EGFR TKI	Fulvestrant plus lapatinib	Fulvestrant plus placebo	4.7 (0.37)	3.8	30 (0.25)	26.4	41	34
Ryan ³⁰	First	IGF-1R	Exemestane plus figitumumab	Exemestane alone	10.9 (0.39)	9.1	NR	NR	64	62
Robertson ³¹	Second	IGF-1R	Exemestane or fulvestrant plus ganitumab	Exemestane or fulvestrant plus placebo	3.9 (0.44)	5.7	23.3 (0.025)	Not estimable	21	20
Rugo ³²	Any	IGF-1R	Ridaforolimus, dalotuzumab and exemestane	Ridaforolimus and exemestane	5.4 (0.57)	7.4	NR	NR	NR	NR
Paul ³³	Second	Src TKI	Letrozole plus dasatinib	Letrozole alone	22 (0.05)	11	NR	NR	64	61
Llombart ³⁴	Any	Src TKI	Exemestane plus dasatinib	Exemestane plus placebo	3.7 (NR)	4.2	NR	NR	NR	NR
Iwata ³⁵	First	AI	Exemestane plus anastrozole	Exemestane plus placebo	13.8* (NR)	11.1*	60.1 (NR)	NR	66	66
Yardley (ENCORE 301) ¹³	Second	HDAC	Exemestane plus entinostat	Exemestane plus placebo	4.3 (0.055)**	2.3	28.1 (0.036)***	19.8	28	26
Adelson ³⁷	Second	BCL2	Fulvestrant plus bortezomib	Fulvestrant alone	2.7 (0.06)	2.7	NR	NR	NR	NR
Ibrahim ³⁸	First	IgG anti-MUC	Letrozole plus AS1402	Letrozole alone	NR	NR	NR	NR	70	76
O'Shaughnessy ³⁹	Any	Androgen antagonist	Abiraterone plus exemestane (arm 1) Abiraterone alone (arm 2)	Exemestane alone	4.5 (0.80) (arm 1) 3.7(0.44) (arm 2)	3.7	NR	NR	24 (arm 1) NR (arm 2)	12

Iwase 2012 (HI-FAIR) did not report any data for the above table;
*PFS not reported, figures shown for TTP; **one-sided; ***two-sided.

2. Characteristics of RCTs included in the meta-analysis Messina C et al., 2018

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) in the letrozole arm <i>P</i> =0.13	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 (P=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 (P=0.001)	26.5% neutropenia, 13% diarrhoea, 9% leukopenia, 7% anaemia, 4% increased ALT, 3% fatigue, 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 (P < 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

3. 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 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.		

4. Rugo et al. 2016

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.