



# Zusammenfassende Dokumentation

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

Abemaciclib

Vom 20. Oktober 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1	Rechtsgrundlage.....	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3	Bürokratiekostenermittlung.....	27
4	Verfahrensablauf.....	27
5	Beschluss .....	29
6	Anhang .....	49
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	49
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>64</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	64
2.	Bewertungsentscheidung.....	64
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
2.2	Nutzenbewertung .....	64
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>65</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	66
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	70
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	71
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	71
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	73
5.1	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	73

5.2	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	124
5.3	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH .....	131
5.4	Stellungnahme: Roche Pharma AG .....	140
5.5	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	145
5.6	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	150
5.7	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	155
5.8	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH .....	171
5.9	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH.....	177
5.10	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	182
5.11	Stellungnahme: DGHO .....	187
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>219</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	219
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	235

## **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 die 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 Wirkstoff Abemaciclib (Verzenios) wurde am 01. November 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 01. April 2022 hat Abemaciclib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 26. April 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel §8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Abemaciclib mit

dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko) eingereicht.

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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> 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 (Verzenios) gemäß Fachinformation**

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

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.10.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

---

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

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

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

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

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

- Tamoxifen

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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Abemaciclib die Wirkstoffe Tamoxifen, Anastrozol, Exemestan und Letrozol, Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin

Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel und Vincristin zugelassen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das Hormonrezeptor (HR)-negative Mammakarzinom, das HER2-positive Mammakarzinom und das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht.

Die adjuvante Strahlentherapie hat im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen Stellenwert, insbesondere bei einem hohen Rezidivrisiko. Die adjuvante Strahlentherapie kann sequentiell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bereits vorab eine Strahlentherapie erhalten haben. Eine adjuvante Strahlentherapie ist daher nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- zu 3. Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in Kraft getreten am 20. März 2019

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

Von dieser Informationsgrundlage ausgehend wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst nach Menopausenstatus differenziert, da sich prä- und postmenopausale Frauen physiologisch sowie pathophysiologisch, u.a. im Krankheitsverlauf und der Symptomlast, unterscheiden. Zudem bestehen in den Leitlinien distinkte Therapieempfehlungen für beide Gruppen.

Zudem wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie - sofern angezeigt - abgeschlossen ist.

#### *Prämenopausale Frauen*

In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen ist Tamoxifen der Standard. Für eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion geht aus der vorliegenden Evidenz auf Basis von Metaanalysen kein eindeutiger zusätzlicher therapeutischer Nutzen hervor. Allerdings wird in den Leitlinien eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion für die Gruppe der Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko empfohlen. Diese Empfehlung erfolgt in den Leitlinien mit geringer Empfehlungsstärke, ist jedoch einhellig. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem

hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin - ein GnRH-Analogon – in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Allerdings hat diese Behandlungsoption eindeutig nicht den Stellenwert wie Tamoxifen. In der deutschen S3-Leitlinie wird Triptorelin in Kombination mit einem Aromataseinhibitor mit einem nur geringen Empfehlungsgrad empfohlen und in anderen Leitlinien gar nicht angeführt. Daher wird diese Behandlungsoption nicht als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

### *Postmenopausale Frauen*

In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen haben Aromataseinhibitoren einen hohen Stellenwert. Für diese Wirkstoffe liegt eine umfängliche Evidenz auf der Stufe von systematischen Reviews sowie eindeutige Empfehlungen in Leitlinien vor. Eine Zulassung zur Behandlung postmenopausaler Frauen liegt für die beiden nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol vor. Der steroidale Aromataseinhibitor Exemestan ist nur nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung zugelassen und kommt daher nicht zur initialen adjuvanten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei Intoleranz gegenüber einem Aromataseinhibitor stellt Tamoxifen die empfohlene Alternative für die (weitere) adjuvante Behandlung dar.

Neben der alleinigen Behandlung mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) oder ggf. mit Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, stellt die sequentielle Behandlung mit initial Tamoxifen und anschließend einem Aromataseinhibitor („Switchtherapie“) eine weitere Option dar. Hierfür sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Exemestan nach 2-3 Jahren initialer adjuvanter Therapie mit Tamoxifen zugelassen. Der Aromataseinhibitor Letrozol ist zugelassen nach vorheriger abgeschlossener Tamoxifenbehandlung nach 5 Jahren („erweiterte adjuvante Therapie“). Diese Option mit Letrozol weist, insbesondere unter Beachtung des Berichts des IQWiG<sup>2</sup>, zudem eine relativ schwache Evidenz zum Nutzen auf und wird zudem in Leitlinien weniger stark empfohlen. Daher ist die sequentielle Behandlung mit Tamoxifen und anschließend Letrozol nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Außerdem ist die umgekehrte sequentielle Behandlung - initial ein Aromataseinhibitor und anschließend Tamoxifen - nicht von der

---

<sup>2</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03. [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 08.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 437).URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-03\\_Abschlussbericht\\_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf)

zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, da die Evidenz für diese Option, in Relation zu den anderen Optionen, wenig aussagekräftig ist.

### *Männer*

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt ca. 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen. Die Leitlinien empfehlen für Männer primär eine Therapie mit Tamoxifen.

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**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib wie folgt bewertet:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Begründung:**

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E vorgelegt, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem, definitiv reseziertem Brustkrebs im frühen Stadium ohne Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko. Die MONARCH-E Studie ist in 2 Kohorten aufgeteilt. In Kohorte 1 wird ein hohes Rezidivrisiko definiert als  $\geq 4$  positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgröße von  $\geq 5$  cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose). In Kohorte 2 wurde ein hohes Rezidivrisiko primär auf Basis des Proliferationsmarkers Ki-67 bestimmt. Die Definition eines hohen Rezidivrisikos für Kohorte 1 wird für die Nutzenbewertung als adäquat eingeschätzt. Die Kohorte 2 wird für die

Nutzenbewertung als nicht relevant erachtet, da die Zulassung ausschließlich auf Basis der Ergebnisse für Kohorte 1 erteilt wurde.

In Kohorte 1 wurden insgesamt 5120 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach vorangegangener Behandlung (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie), menopausalem Status (prämenopausal vs. postmenopausal), Region (Nordamerika und Europa vs. Asien vs. andere) auf den Interventionsarm (N = 2555) und den Vergleichsarm (N = 2565) randomisiert wurden.

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe. Zur Nutzenbewertung wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die während der gesamten Studiendauer eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende endokrine Therapie erhielten, herangezogen. Dies entsprach 1088 prämenopausalen Frauen (553 Patientinnen im Interventionsarm und 535 Patientinnen im Vergleichsarm), 2548 postmenopausalen Frauen (1283 Patientinnen im Interventionsarm und 1265 Patientinnen im Vergleichsarm) und 19 Männern (10 Patienten im Interventionsarm und 9 Patienten im Vergleichsarm).

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH-E wird an 611 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (IDFS, im Folgenden auch als Rezidive bezeichnet). Relevante sekundäre Endpunkte sind, Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, und unerwünschte Ereignisse (UE).

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 4 Datenschnitte verfügbar:

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 01.04.2021 herangezogen, bei dem es sich um eine von den Zulassungsbehörden geforderte Post-hoc-Interimsanalyse zum Gesamtüberleben handelt.

#### a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

##### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie MONARCH-E definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 17 Patienten im Interventionsarm und 11 Patienten im Vergleichsarm verstorben.

##### Morbidität

###### *Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)*

Die Erkrankten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im

weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- lokales Brustkrebsrezidiv
- regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv
- Fernrezidiv
- kontralateraler invasiver Brustkrebs
- sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- Tod jeglicher Ursache ohne vorangegangenes Rezidiv

Für die vorliegende Bewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben herangezogen.

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.

### *Symptomatik (FACIT-Fatigue)*

In der Studie MONARCH-E wurde der Endpunkt Fatigue mittels des validierten Erhebungsinstruments FACIT-Fatigue erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor. Dabei ordnete der pharmazeutische Unternehmer Werte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Randomisierung erhoben wurden, konstruierten Zeitpunkten zu. Diese Zeitpunkte wurden als 30-Tage-, 6-Monats- und 12-Monats-Follow-up bezeichnet. Dabei ergibt sich der tatsächliche Beobachtungszeitpunkt pro Patientin durch den individuellen Zeitpunkt des Behandlungsendes zzgl. der jeweiligen Follow-up-Zeit (von 30 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten) und nicht durch den zeitlichen Abstand zu Studienbeginn, sodass keine für alle Patientinnen einheitlichen Auswertungszeitpunkte ab Studienbeginn vorlagen. Diese relativ zum Behandlungsende festgelegten konstruierten Zeitpunkte können sich sowohl innerhalb eines Behandlungsarms wie auch zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, die erforderliche Gleichheit der Auswertungszeitpunkte zwischen den Armen war damit nicht mehr gegeben. Darüber hinaus waren im Dossier keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen verfügbar, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vorgelegt, bei denen die Follow-up-Beobachtungen für Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch einer Visite zugeordnet wurden, wenn sie in einem entsprechenden, nicht genannten Zeitfenster gemäß des Auftretens nach Randomisierung zugeordnet werden konnten. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass die in den Ergebnistabellen angegebenen Anzahlen von Patientinnen mit Werten zu Baseline der Anzahl der Patientinnen entspricht, die insgesamt Daten zu den MMRM-Analysen beitrugen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils

nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-E mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt Gesundheitszustand – wie oben für den Endpunkt Symptomatik (FACIT-Fatigue) dargelegt – MMRM-Analysen zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor, welche auf konstruierten Auswertungszeitpunkten basierten, und machte keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen mit Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patientinnen mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite vorgelegt. Er gab zudem an, dass die in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl an Patientinnen mit Werten zu Baseline der Gesamtzahl an Patientinnen entspricht, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich Symptomatik liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor.

#### Lebensqualität

##### *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie unter anderem anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-B<sup>3</sup> erfasst. Der FACT-B-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G<sup>4</sup>) sowie einer brustkrebspezifischen Subskala (BCS<sup>5</sup>) zusammen. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-B Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Der FACT-G-Fragebogen wird daher nur ergänzend dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mittels des FACT-B-Fragebogens, – wie oben für den Endpunkt

---

<sup>3</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast

<sup>4</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy – General

<sup>5</sup> Breast Cancer Subscale

Symptomatik (FACIT-Fatigue) dargelegt – MMRM-Analysen zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor, welche auf konstruierten Auswertungszeitpunkten basierten, und machte keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen mit Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patientinnen mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite vorgelegt. Er gab zudem an, dass die in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl an Patientinnen mit Werten zu Baseline der Gesamtzahl an Patientinnen entspricht, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der Studie MONARCH-E trat im Interventionsarm bei 98,2 % und im Vergleichsarm bei 86,9 % der prämenopausalen Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber alleiniger endokriner Therapie.

### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Diarrhö (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und hepatische Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei prämenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegen lediglich geringe Ereigniszahlen beim Endpunkt Gesamtüberleben vor.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, statistisch signifikant weniger Rezidive für Patientinnen, welche mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie behandelt wurden. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein besonders relevantes Therapieziel dar.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor.

In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und im Detail auch bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie MONARCH-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen als hoch eingestuft, da ein bedeutsamer Anteil (14,3 %) der prämenopausalen Patientinnen wurde nicht in die Analysen eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat.

Zudem ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

## a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie MONARCH-E definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 54 Patienten im Interventionsarm und 58 Patienten im Vergleichsarm verstorben.

### Morbidität

#### *Rezidive*

Die Erkrankten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- lokales Brustkrebsrezidiv
- regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv
- Fernrezidiv
- kontralateraler invasiver Brustkrebs
- sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- Tod jeglicher Ursache ohne vorangegangenes Rezidiv

Für die vorliegende Bewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben herangezogen.

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.

### *Symptomatik (FACIT-Fatigue)*

In der Studie MONARCH-E wurde der Endpunkt Fatigue mittels des validierten Erhebungsinstruments FACIT-Fatigue erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor. Dabei ordnete der pharmazeutische Unternehmer Werte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Randomisierung erhoben wurden, konstruierten Zeitpunkten zu. Diese Zeitpunkte wurden als 30-Tage-, 6-Monats- und 12-Monats-Follow-up bezeichnet. Dabei ergibt sich der tatsächliche Beobachtungszeitpunkt pro Patientin durch den individuellen Zeitpunkt des Behandlungsendes zzgl. der jeweiligen Follow-up-Zeit (von 30 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten) und nicht durch den zeitlichen Abstand zu Studienbeginn, sodass keine für alle Patientinnen einheitlichen Auswertungszeitpunkte ab Studienbeginn vorlagen. Diese relativ zum Behandlungsende festgelegten konstruierten Zeitpunkte können sich sowohl innerhalb eines Behandlungsarms wie auch zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, die erforderliche Gleichheit der Auswertungszeitpunkte zwischen den Armen war damit nicht mehr gegeben. Darüber hinaus waren im Dossier keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen verfügbar, die in die MMRM-Analysen gingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vorgelegt, bei denen die Follow-up-Beobachtungen für Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch einer Visite zugeordnet wurden, wenn sie in einem entsprechenden, nicht genannten Zeitfenster gemäß des Auftretens nach Randomisierung zugeordnet werden konnten. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass die in den Ergebnistabellen angegebenen Anzahlen von Patientinnen mit Werten zu Baseline der Anzahl der Patientinnen entspricht, die insgesamt Daten zu den MMRM-Analysen beitrugen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-E mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt Gesundheitszustand – wie oben für den Endpunkt Symptomatik (FACIT-Fatigue) dargelegt – MMRM-Analysen zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor, welche auf konstruierten Auswertungszeitpunkten basierten, und machte keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen gingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen mit Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patientinnen mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite vorgelegt. Er gab zudem an, dass die in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl an Patientinnen mit Werten zu Baseline der Gesamtzahl an Patientinnen entspricht, die in die MMRM-Analysen gingen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich Symptomatik und Gesundheitszustand liegen statistisch signifikante Unterschiede zum

Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind.

### Lebensqualität

#### *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie unter anderem anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-B<sup>3</sup> erfasst. Der FACT-B-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G<sup>4</sup>) sowie einer brustkrebspezifischen Subskala (BCS<sup>5</sup>) zusammen. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-B Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Der FACT-G-Fragebogen wird daher nur ergänzend dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mittels des FACT-B-Fragebogens, – wie oben für den Endpunkt Symptomatik (FACIT-Fatigue) dargelegt – MMRM-Analysen zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor, welche auf konstruierten Auswertungszeitpunkten basierten, und machte keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen mit Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patientinnen mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite vorgelegt. Er gab zudem an, dass die in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl an Patientinnen mit Werten zu Baseline der Gesamtzahl an Patientinnen entspricht, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Zusammenfassend liegt in der Kategorie Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der Studie MONARCH-E trat im Interventionsarm bei 98,2 % und im Vergleichsarm bei 88,5 % der postmenopausalen Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber alleiniger endokriner Therapie.

#### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Alopezie (UEs), Schwindelgefühl (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Diarrhö (schwere UEs), Fatigue (schwere UEs), Hypokaliämie (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), und hepatische Ereignisse (schwere UEs) und interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis (SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie.

Für den Endpunkt venöse Thromboembolie (schwere UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es zeigt sich nur bei Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Bei Patientinnen  $< 65$  Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail überwiegend Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegen lediglich geringe Ereigniszahlen beim Endpunkt Gesamtüberleben vor.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, statistisch signifikant weniger Rezidive für Patientinnen, welche mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie behandelt wurden. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein besonders relevantes Therapieziel dar.

Hinsichtlich Symptomatik und Gesundheitszustand zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind.

In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und im Detail auch überwiegend bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den

Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage stellen. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert ist, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.

Somit wird insgesamt festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko nicht belegt ist.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen keine interpretierbaren Daten vor.

Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse zu insgesamt 19 Patienten vorgelegt, wovon 10 Patienten mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und 9 Patienten mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Somit besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

und

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Abemaciclib (in Kombination mit endokriner Therapie) 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.

Die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zum Endpunkt Rezidive ist limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom 1. April 2021 lediglich 28 Monate betrug.

Weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben sind 2 Jahre und 3 Jahre nach finaler invasiv-krankheitsfreies Überleben (IDFS)-Analyse geplant. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist nach 650 Ereignissen oder 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt, geplant.

Da weitere klinische Daten aus der Studie MONARCH-E erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

#### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie MORNACH-E, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, zum finalen Datenschnitt, differenziert nach den Teilpopulationen a1 und a2, vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2025 wird als angemessen erachtet.

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 endokriner Therapie 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 endokriner Therapie 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. 2bis 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 Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohem Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH= Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

#### a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT MONARCH-E vor, in der Abemaciclib + endokrine Therapie mit alleiniger endokriner Therapie verglichen wurde. Es wurden nur Patientinnen bei der Bewertung berücksichtigt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Abemaciclib + endokrine Therapie.

Hinsichtlich Symptomatik und Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib + endokrine Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil vor.

Dem relevanten Vorteil bei den Rezidiven stehen in der Kategorie Nebenwirkungen bedeutsame Nachteile von Abemaciclib + endokrine Therapie insbesondere bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE, CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE gegenüber, die jedoch die Vorteile beim Endpunkt Rezidive vor dem Hintergrund der essentiellen Bedeutung der Vermeidung von Rezidiven in der kurativen Therapiesituation nicht grundsätzlich infrage stellen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aufgrund des bedeutsamen Anteils an Patientinnen, die nicht in die Analysen eingeschlossen wurden, als hoch eingestuft. Zudem resultiert aus der kurzen medianen Beobachtungsdauer in der Studie eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Aussagesicherheit, weshalb diese als Anhaltspunkt eingestuft wird.

In der Gesamtschau wird daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.07.2025 befristet.

#### a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT MONARCH-E vor, in der Abemaciclib + endokrine mit alleiniger endokriner Therapie verglichen wurde. Es wurden nur Patientinnen bei der Bewertung berücksichtigt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Abemaciclib + endokrine Therapie.

Hinsichtlich Symptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib + endokrine Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind.

Dem Vorteil bei den Rezidiven stehen in der Kategorie Nebenwirkungen überwiegend Nachteile von Abemaciclib + endokrine Therapie insbesondere bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE, CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE gegenüber. Vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive stellen die bedeutsamen Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund der kurzen medianen Beobachtungsdauer limitiert ist.

In der Gesamtschau wird daher festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, nicht belegt ist.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.07.2025 befristet.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tamoxifen bestimmt.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Studie MONARCH-E besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.

Somit ist ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahlen an prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da für die Ausgangspopulation prävalente Patientinnen herangezogen werden, für die in der überwiegenden Anzahl eine adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nicht mehr in Frage kommt. Zudem ist unklar, inwieweit die herangezogenen Ergebnisse der IQVIA-Datenbank auf die Gesamtpopulation der Patientinnen in Deutschland übertragbar sind.

Da die Herleitung der Patientenzahlen der Männer auf denen der Frauen basiert, sind diese ebenso mit Unsicherheiten behaftet. Zusätzlich ist unklar, inwieweit der Anteilswert für alle Neuerkrankungen an Brustkrebs bei Männern übertragbar ist auf die Neuerkrankung an HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.

## **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: 27. Juni 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf)

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

## 2.4. Therapiekosten

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

### Behandlungsdauer:

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<b>Patientenpopulation a1)</b>				
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>+ GnRH-Agonist<sup>6</sup></i>				
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13,0

<b>Patientenpopulation a2)</b>				
<i>Abemaciclib + Anastrozol</i>				

<sup>6</sup> Leuprorelin oder Goserelin

Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib + Letrozol</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib + Tamoxifen<sup>7</sup></i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib + Anastrozol in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen<sup>8</sup></i>				
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib + Exemestan in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen<sup>8</sup></i>				
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b><i>Patientenpopulation a3)</i></b>				
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<b><i>Patientenpopulation a1)</i></b>				

<sup>7</sup> Falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind.

<sup>8</sup> Gemäß den Zulassungen ist der Wechsel auf Anastrozol und Exemestan nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen angezeigt. Die Behandlung mit Abemaciclib soll für 2 Jahre erfolgen. Demensprechend werden keine Kosten für Anastrozol und Exemestan abgebildet.

Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>+ GnRH-Agonist<sup>6</sup></i>				
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13	1	13,0
<b>Patientenpopulation a2)</b>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tamoxifen <sup>7</sup>	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen<sup>8</sup></i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen<sup>8</sup></i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Patientenpopulation a3)</b>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<b>Patientenpopulation a1)</b>					
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
<b>Patientenpopulation a2)</b>					
<i>Abemaciclib + Anastrozol</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Abemaciclib + Letrozol</b>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<b>Abemaciclib + Tamoxifen<sup>7</sup></b>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<b>Abemaciclib + Anastrozol in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen<sup>8</sup></b>					
<b>Abemaciclib + Tamoxifen</b>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<b>Abemaciclib + Exemestan in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen<sup>8</sup></b>					
<b>Abemaciclib + Tamoxifen</b>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<b>Patientenpopulation a3)</b>					
<b>Abemaciclib + Tamoxifen</b>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Patientenpopulation a1)</b>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
<b>Patientenpopulation a2)</b>					
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
Tamoxifen <sup>7</sup>	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<b>Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen<sup>8</sup></b>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<b>Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen<sup>8</sup></b>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<b>Patientenpopulation a3)</b>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	1,77 €	326,11 €	5 439,84 €
Anastrozol 1 mg <sup>9</sup>	100 FTA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Exemestan 25 mg <sup>9</sup>	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Goserelin 3,8 mg	3 IMP	547,76 €	1,77 €	29,70 €	516,29 €
Letrozol 2,5 mg <sup>9</sup>	100 FTA	53,44 €	1,77 €	3,33 €	48,34 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	981,40 €	1,77 €	53,71 €	925,92 €
Tamoxifen 20 mg <sup>9</sup>	100 TAB	22,43 €	1,77 €	0,88 €	19,78 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Anastrozol 1 mg	100 FTA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Exemestan 25 mg <sup>9</sup>	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Goserelin 3,8 mg	3 IMP	547,76 €	1,77 €	29,70 €	516,29 €
Letrozol 2,5 mg <sup>9</sup>	100 FTA	53,44 €	1,77 €	3,33 €	48,34 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	981,40 €	1,77 €	53,71 €	925,92 €
Tamoxifen 20 mg <sup>9</sup>	100 TAB	22,43 €	1,77 €	0,88 €	19,78 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IMP = Implantat, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

---

<sup>9</sup> Festbetrag

werden nicht abgebildet.

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

### **3 Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4 Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abemaciclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2022 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 28. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. September 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. September 2022 übermittelt.

Am 13. Oktober 2022 wurde der G-BA vom IQWiG über eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG informiert. Diese Version 1.1 vom 24. Oktober 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28. Juli 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. September 2022 20. September 2022 4. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie)

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 25.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Abemaciclib gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Abemaciclib**

Beschluss vom: 20. Oktober 2022

In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022

BAnz AT 08.12.2022 B5

BAnz AT 02.01.2023 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):**

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

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

##### **a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko**

###### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

###### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

##### **a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko**

###### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Tamoxifen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in 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		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-51) und dem Addendum (A22-96), sofern nicht anders indiziert.

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

#### Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie **vs.** endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als  $\geq 4$  positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgöße von  $\geq 5$  cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Relevante Teilpopulation: Prämenopausale Frauen

#### Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	553	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (3,1)	535	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (2,1)	1,46 [0,69; 3,13]; 0,322 <sup>b, c</sup>

#### Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Rezidive</b>					
Rezidivrate	553	45 (8,1)	535	81(15,1)	0,54 [0,38; 0,76]; < 0,001
lokales Brustkrebsrezidiv	553	4 (0,7)	535	10 (1,9)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	553	2 (0,4)	535	3 (0,6)	–
Fernrezidiv	553	36 (6,5)	535	62 (11,6)	–

kontralateraler invasiver Brustkrebs	553	1 (0,2)	535	4 (0,7)	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	553	2 (0,4)	535	3 (0,6)	–
Tod ohne Rezidiv	553	0 (0)	535	0 (0)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
krankheitsfreies Überleben <sup>e</sup>	553	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (8,1)	535	n. e. [n. b.; n. b.] 81(15,1)	0,52 [0,36; 0,74]; < 0,001 <sup>b, c</sup>

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	
							– Differenz Δ [95 %-KI]; – p-Wert; SMD [95 %-KI]
<b>Symptomatik (FACIT-Fatigue)<sup>h</sup></b>							
	476	40,35 (9,18)	–0,86 (0,28)	467	40,33 (8,84)	0,75 (0,28)	–1,60 [–2,39; –0,82]; < 0,001; –0,26 [–0,39; –0,13]
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>i</sup></b>							
	478	77,47 (15,05)	1,92 (0,47)	471	78,50 (15,39)	0,75 (0,28)	–0,59 [–1,91; 0,73]; 0,380

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	– Differenz Δ [95 %-KI]; – p-Wert; SMD [95 %-KI]
<b>FACT-B (Gesamtscore)<sup>j</sup></b>							
	– 89	106,47 (17,11)	–1,53 (0,54)	477	105,86 (17,26)	1,13 (0,55)	–2,67 [–4,18; –1,15]; < 0,001; –0,22 [–0,35; –0,10]
<b>FACT-G (Gesamtscore)<sup>k</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
	490	83,37 (13,41)	–1,70 (0,44)	477	82,84 (13,77)	0,32 (0,44)	–2,02 [–3,24; –0,80]; 0,001; –0,21 [–0,33; –0,08]

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	553	543 (98,2)	535	465 (86,9)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	553	63 (11,4)	535	39 (7,3)	1,56 [1,07; 2,29]; 0,021
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	553	244 (44,1)	535	73 (13,6)	3,23 [2,56; 4,08]; < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>l</sup></b>					
	553	69 (12,5)	535	6 (1,1)	11,13 [4,87; 25,41]; < 0,001
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Neutropenie (schwere UEs <sup>m</sup> )	553	42 (7,6)	535	6 (1,1)	6,77 [2,90; 15,80]; < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	553	310 (56,1)	535	165 (30,8)	1,82 [1,57; 2,11]; < 0,001

Verabreichungsort (SOC, UEs)					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	553	78 (14,1)	535	32 (6,0)	2,36 [1,59; 3,50]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs)	553	157 (28,4)	535	74 (13,8)	2,05 [1,60; 2,63]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	553	496 (89,7)	535	177 (33,1)	2,71 [2,40; 3,07]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	553	30 (5,4)	535	2 (0,4)	14,51 [3,49; 60,42]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	553	220 (39,8)	535	107 (20,0)	1,99 [1,63; 2,42]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	553	62 (11,2)	535	8 (1,5)	7,50 [3,63; 15,51]; < 0,001
Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs) <sup>n</sup>	553	14 (2,5)	535	1 (0,2)	13,54 [1,79; 102,64]; < 0,001

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test

<sup>c</sup> p-Wert: z-Test

<sup>d</sup> Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés et al.<sup>2</sup>)

<sup>e</sup> Einzelkomponenten siehe Rezidive

<sup>f</sup> Diejenigen der prämenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (553 vs. 535), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen

<sup>g</sup> MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung\*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pharmazeutischem Unternehmer formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patientinnen beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

<sup>h</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).

<sup>i</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>j</sup> Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor.

<sup>k</sup> Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor.

<sup>l</sup> Abbruch mindestens eines der Medikamente

<sup>m</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

<sup>n</sup> umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BCS = brustkrebspezifische Subskala; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria

for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EWB = emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB = Funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; PWB = körperliches Wohlbefinden; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB = soziales/familiäres Wohlbefinden; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE. Im Detail überwiegend Nachteile in 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 verwertbaren Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgöße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Frauen

## Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	1284	n. e. [n. b.; n. b.] 54 (4,2)	1264	n. e. [n. b.; n. b.] 58 (4,6)	0,94 [0,65; 1,36]; 0,738 <sup>b,c</sup>

## Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Rezidive</b>					
Rezidivrate	1284	122 (9,5)	1264	165 (13,1)	0,73 [0,58; 0,91]; 0,005
lokales Brustkrebsrezidiv	1284	13 (1,0)	1264	12 (0,9)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1284	8 (0,6)	1264	12 (0,9)	–
Fernrezidiv	1284	74 (5,8)	1264	117 (9,3)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1284	3 (0,2)	1264	7 (0,6)	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1284	13 (1,0)	1264	12 (0,9)	–
Tod ohne Rezidiv	1284	14 (1,1)	1264	9 (0,7)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
krankheitsfreies Überleben <sup>e</sup>	1284	n. e. [n. b.; n. b.] 122 (9,5)	1264	n. e. [n. b.; n. b.] 165 (13,1)	0,74 [0,58; 0,93]; 0,010 <sup>ba,c</sup>

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle – Differenz Δ [95 %-KI]; – p-Wert; SMD [95 %-KI]
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	
<b>Symptomatik (FACIT-Fatigue)<sup>h</sup></b>							
	1075	40,22 (9,39)	-1,16 (0,19)	1077	39,54 (9,58)	0,47 (0,19)	-1,63 [-2,16; -1,10]; < 0,001; -0,26 [-0,34; -0,17]
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>i</sup></b>							
	1090	78,16 (16,34)	-0,21 (0,31)	1092	78,53 (14,92)	1,25 (0,31)	-1,46 [-2,33; -0,59]; 0,001; -0,14 [-0,23; -0,06]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle – Differenz Δ [95 %-KI]; – p-Wert; SMD [95 %-KI]
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	
<b>FACT-B (Gesamtscore)<sup>j</sup></b>							
	– 105	108,31 (18,20)	-2,08 (0,37)	1110	107,72 (17,91)	-0,10 (0,37)	-1,98 [-3,00; -0,96]; < 0,001; -0,16 [-0,25; -0,08]
<b>FACT-G (Gesamtscore)<sup>k</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
	1107	84,38 (14,38)	-2,29 (0,30)	1110	83,96 (14,16)	-0,75 (0,29)	-1,54 [-2,35; -0,72]; < 0,001; -0,16 [-0,24; -0,07]

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					

	1283	1260 (98,2)	1265	1119 (88,5)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	1283	200 (15,6)	1265	123 (9,7)	1,60 [1,30; 1,98]; < 0,001
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	1283	645 (50,3)	1265	213 (16,8)	2,99 [2,61; 3,41]; < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>l</sup></b>					
	1283	282 (22,0)	1265	14 (1,1)	19,86 [11,68; 33,78]; < 0,001
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Neutropenie (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	1283	257 (20,0)	1265	7 (0,6)	36,20 [17,15; 76,39]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	1283	150 (11,7)	1265	34 (2,7)	4,35 [3,02; 6,26]; < 0,001
Arthralgie (PT, UEs)	1283	342 (26,7)	1265	488 (38,6)	0,69 [0,62; 0,77]; < 0,001
Schwindelgefühl (PT, UEs)	1283	137 (10,7)	1265	83 (6,6)	1,63 [1,25; 2,11]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	1283	195 (15,2)	1265	66 (5,2)	2,91 [2,23; 3,81]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	1283	1142 (89,0)	1265	408 (32,3)	2,76 [2,54; 3,00]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	1283	125 (9,7)	1265	2 (0,2)	61,62 [15,28; 248,59]; < 0,001
Fatigue (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	1283	34 (2,7)	1265	2 (0,2)	16,76 [4,04; 69,62]; < 0,001
Hypokaliämie (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	1283	18 (1,4)	1265	5 (0,4)	3,55 [1,32; 9,53]; 0,007
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs <sup>m</sup> )	1283	209 (16,3)	1265	13 (1,0)	15,85 [9,10; 27,61]; < 0,001

Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs <sup>m</sup> ) <sup>n</sup>	1283	45 (3,5)	1265	11 (0,9)	4,03 [2,10; 7,76]; 0,001
Venöse Thromboembolie (CMQ, schwere UEs <sup>m</sup> ) <sup>o</sup>	1283	14 (1,1)	1265	4 (0,3)	3,45 [1,14; 10,46]; 0,020
ILD / Pneumonitis (SMQ, SUE)	1283	7 (0,5)	1265	1 (0,1)	6,90 [0,85; 56,02]; 0,036

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test

<sup>c</sup> p-Wert: z-Test

<sup>d</sup> Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés et al.<sup>2</sup>)

<sup>e</sup> Einzelkomponenten siehe Rezidive

<sup>f</sup> Diejenigen der prämenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (553 vs. 535), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen

<sup>g</sup> MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung\*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pharmazeutischem Unternehmer formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patientinnen beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

<sup>h</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).

<sup>i</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>j</sup> Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor.

<sup>k</sup> Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor.

<sup>l</sup> Abbruch mindestens eines der Medikamente

<sup>m</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

<sup>n</sup> umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht

<sup>o</sup> umfasst die PTs Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BCS = brustkrebspezifische Subskala; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EWB = emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB = Funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit

<sup>2</sup> Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

(mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; PWB = körperliches Wohlbefinden; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB = soziales/familiäres Wohlbefinden; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als  $\geq 4$  positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgroße von  $\geq 5$  cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Relevante Teilpopulation: Männer

**Mortalität**

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

Gesamtüberleben					
	10	n. e. [15,95; n. b.] 2 (20,0)	9	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	–

### Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Rezidive</b>					
Rezidivrate	10	2 (20,0)	9	1 (11,1)	–
lokales Brustkrebsrezidiv	10	0 (0)	9	1 (11,1)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Fernrezidiv	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Tod ohne Rezidiv	10	0 (0)	9	0 (0)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
krankheitsfreies Überleben <sup>b</sup>	10	n. e. [9,93; n. b.] 2 (20,0)	9	n. e. [21,76; n. b.] 1 (11,1)	–
<b>Symptomatik (FACIT-Fatigue)</b>					
	Keine verwertbaren Daten.				
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
	Keine verwertbaren Daten.				

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>FACT-B, FACT-ES</b>					
Keine verwertbaren Daten.					

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	10	10 (100,0)	9	9 (100,0)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	10	3 (30,0)	9	1 (11,1)	–
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	10	4 (40,0)	9	2 (22,2)	–
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>c</sup></b>					
	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Neutropenie (PT, schwere UEs <sup>d</sup> )	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>d</sup> )	10	0 (0)	9	0 (0)	–

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Einzelkomponenten siehe Rezidive

<sup>c</sup> Abbruch mindestens eines der Medikamente

<sup>d</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES = Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; RR = relatives

Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

ca. 4470 - 4130 Patientinnen

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

ca. 2360 – 5220 Patientinnen

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

ca. 75 - 80 Patienten

## **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: 27. Juni 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf)

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

##### a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
GnRH-Agonist <sup>3</sup>	1 851,84 € - 2 237,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	72,20 €
GnRH-Agonist <sup>3</sup>	1 851,84 € - 2 237,26 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib + Anastrozol</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Gesamt	23 827,49 €
<i>Abemaciclib + Letrozol</i>	

---

<sup>3</sup> Leuprorelin oder Goserelin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Abemaciclib	23 637,40 €
Letrozol	176,44 €
Gesamt	23 813,84 €
<i>Abemaciclib + Tamoxifen<sup>4</sup></i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
<i>Abemaciclib + Anastrozol in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen<sup>5</sup></i>	
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>	
Abemaciclib + Tamoxifen	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
<i>Abemaciclib + Exemestan in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen<sup>5</sup></i>	
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Tamoxifen <sup>4</sup>	72,20 €
<i>Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen<sup>5</sup></i>	
Tamoxifen	72,20 €
<i>Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen<sup>5</sup></i>	
Tamoxifen	72,20 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>4</sup> Falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind.

<sup>5</sup> Gemäß den Zulassungen ist der Wechsel auf Anastrozol und Exemestan nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen angezeigt. Die Behandlung mit Abemaciclib soll für 2 Jahre erfolgen. Demensprechend werden keine Kosten für Anastrozol und Exemestan abgebildet.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	72,20 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## **II. Inkrafttreten**

**1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.**

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

**Die jeweils zu der Patientengruppe**

**a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und**

**a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko**

**getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 01. Juli 2025 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6 Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Abemaciclib**  
**(neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko,**  
**adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie)**

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 25.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Abemaciclib gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Abemaciclib**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Tamoxifen (gegebenenfalls zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, gegebenenfalls Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind,

oder

- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Tamoxifen

---

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



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:

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

Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und/oder einer Tumorgroße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Relevante Teilpopulation: Prämenopausale Frauen

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesamtüberleben	553	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (3,1)	535	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (2,1)	1,46 [0,69; 3,13]; 0,322 <sup>b, c</sup>

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-51) und dem Addendum (A22-96), sofern nicht anders indiziert.



### Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Rezidive</b>					
Rezidivrate	553	45 (8,1)	535	81 (15,1)	0,54 [0,38; 0,76]; < 0,001
lokales Brustkrebsrezidiv	553	4 (0,7)	535	10 (1,9)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	553	2 (0,4)	535	3 (0,6)	–
Fernrezidiv	553	36 (6,5)	535	62 (11,6)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	553	1 (0,2)	535	4 (0,7)	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	553	2 (0,4)	535	3 (0,6)	–
Tod ohne Rezidiv	553	0 (0)	535	0 (0)	–
krankheitsfreies Überleben <sup>e</sup>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	553	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (8,1)	535	n. e. [n. b.; n. b.] 81 (15,1)	0,52 [0,36; 0,74]; < 0,001 <sup>b, c</sup>

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
<b>Symptomatik (FACIT-Fatigue)<sup>h</sup></b>							
	476	40,35 (9,18)	–0,86 (0,28)	467	40,33 (8,84)	0,75 (0,28)	–1,60 [–2,39; –0,82]; < 0,001; –0,26 [–0,39; –0,13]

<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>i</sup></b>							
	478	77,47 (15,05)	1,92 (0,47)	471	78,50 (15,39)	0,75 (0,28)	–0,59 [–1,91; 0,73]; 0,380

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
<b>FACT-B (Gesamtscore)<sup>j</sup></b>							
	489	106,47 (17,11)	–1,53 (0,54)	477	105,86 (17,26)	1,13 (0,55)	–2,67 [–4,18; –1,15]; < 0,001; –0,22 [–0,35; –0,10]

<b>FACT-G (Gesamtscore)<sup>k</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
	490	83,37 (13,41)	–1,70 (0,44)	477	82,84 (13,77)	0,32 (0,44)	–2,02 [–3,24; –0,80]; 0,001; –0,21 [–0,33; –0,08]



### Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	553	543 (98,2)	535	465 (86,9)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	553	63 (11,4)	535	39 (7,3)	1,56 [1,07; 2,29]; 0,021
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	553	244 (44,1)	535	73 (13,6)	3,23 [2,56; 4,08]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>f</sup>					
	553	69 (12,5)	535	6 (1,1)	11,13 [4,87; 25,41]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (schwere UEs <sup>m</sup> )	553	42 (7,6)	535	6 (1,1)	6,77 [2,90; 15,80]; < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	553	310 (56,1)	535	165 (30,8)	1,82 [1,57; 2,11]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	553	78 (14,1)	535	32 (6,0)	2,36 [1,59; 3,50]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs)	553	157 (28,4)	535	74 (13,8)	2,05 [1,60; 2,63]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	553	496 (89,7)	535	177 (33,1)	2,71 [2,40; 3,07]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	553	30 (5,4)	535	2 (0,4)	14,51 [3,49; 60,42]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	553	220 (39,8)	535	107 (20,0)	1,99 [1,63; 2,42]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	553	62 (11,2)	535	8 (1,5)	7,50 [3,63; 15,51]; < 0,001
Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs) <sup>n</sup>	553	14 (2,5)	535	1 (0,2)	13,54 [1,79; 102,64]; < 0,001

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

b Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test

c p-Wert: z-Test

d Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés et al.<sup>2</sup>)

e Einzelkomponenten siehe Rezidive

f Diejenigen der prämenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (553 vs. 535), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen

g MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung\*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pharmazeutischem Unternehmer formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patientinnen beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).

i Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

<sup>2</sup> Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).



- j Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor.
- k Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor.
- l Abbruch mindestens eines der Medikamente
- m operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$
- n umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BCS = brustkrebspezifische Subskala; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EWB = emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB = Funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; PWB = körperliches Wohlbefinden; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB = soziales/familiäres Wohlbefinden; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivate und krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UE. Im Detail überwiegend Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:

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

Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als  $\geq 4$  positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und/oder einer Tumorgöße von  $\geq 5$  cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Frauen

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle  HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	1 284	n. e. [n. b.; n. b.] 54 (4,2)	1 264	n. e. [n. b.; n. b.] 58 (4,6)	0,94 [0,65; 1,36]; 0,738 <sup>b, c</sup>



### Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Rezidive</b>					
Rezidivrate	1 284	122 (9,5)	1 264	165 (13,1)	0,73 [0,58; 0,91]; 0,005
lokales Brustkrebsrezidiv	1 284	13 (1,0)	1 264	12 (0,9)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1 284	8 (0,6)	1 264	12 (0,9)	–
Fernrezidiv	1 284	74 (5,8)	1 264	117 (9,3)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1 284	3 (0,2)	1 264	7 (0,6)	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1 284	13 (1,0)	1 264	12 (0,9)	–
Tod ohne Rezidiv	1 284	14 (1,1)	1 264	9 (0,7)	–
<b>krankheitsfreies Überleben<sup>e</sup></b>					
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
krankheitsfreies Überleben <sup>e</sup>	1 284	n. e. [n. b.; n. b.] 122 (9,5)	1 264	n. e. [n. b.; n. b.] 165 (13,1)	0,74 [0,58; 0,93]; 0,010 <sup>b, c</sup>

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW <sup>g</sup> (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
<b>Symptomatik (FACIT-Fatigue)<sup>h</sup></b>							
	1 075	40,22 (9,39)	–1,16 (0,19)	1 077	39,54 (9,58)	0,47 (0,19)	–1,63 [–2,16; –1,10]; < 0,001; –0,26 [–0,34; –0,17]
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>i</sup></b>							
	1 090	78,16 (16,34)	–0,21 (0,31)	1 092	78,53 (14,92)	1,25 (0,31)	–1,46 [–2,33; –0,59]; 0,001; –0,14 [–0,23; –0,06]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 90 MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 90 MW <sup>g</sup> (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
<b>FACT-B (Gesamtscore)<sup>j</sup></b>							
	1 105	108,31 (18,20)	–2,08 (0,37)	1 110	107,72 (17,91)	–0,10 (0,37)	–1,98 [–3,00; –0,96]; < 0,001; –0,16 [–0,25; –0,08]



Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 90 MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 90 MW <sup>g</sup> (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
FACT-G (Gesamtscore) <sup>k</sup> (ergänzend dargestellt)							
	1 107	84,38 (14,38)	-2,29 (0,30)	1 110	83,96 (14,16)	-0,75 (0,29)	-1,54 [-2,35; -0,72]; < 0,001; -0,16 [-0,24; -0,07]
Nebenwirkungen							
Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)							
	1 283	1 260 (98,2)	1 265	1 119 (88,5)	-		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
	1 283	200 (15,6)	1 265	123 (9,7)	1,60 [1,30; 1,98]; < 0,001		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)							
	1 283	645 (50,3)	1 265	213 (16,8)	2,99 [2,61; 3,41]; < 0,001		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>l</sup>							
	1 283	282 (22,0)	1 265	14 (1,1)	19,86 [11,68; 33,78]; < 0,001		
Spezifische unerwünschte Ereignisse							
Neutropenie (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	1 283	257 (20,0)	1 265	7 (0,6)	36,20 [17,15; 76,39]; < 0,001		
Alopezie (PT, UEs)	1 283	150 (11,7)	1 265	34 (2,7)	4,35 [3,02; 6,26]; < 0,001		
Arthralgie (PT, UEs)	1 283	342 (26,7)	1 265	488 (38,6)	0,69 [0,62; 0,77]; < 0,001		
Schwindelgefühl (PT, UEs)	1 283	137 (10,7)	1 265	83 (6,6)	1,63 [1,25; 2,11]; < 0,001		
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	1 283	195 (15,2)	1 265	66 (5,2)	2,91 [2,23; 3,81]; < 0,001		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	1 283	1 142 (89,0)	1 265	408 (32,3)	2,76 [2,54; 3,00]; < 0,001		
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	1 283	125 (9,7)	1 265	2 (0,2)	61,62 [15,28; 248,59]; < 0,001		
Fatigue (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	1 283	34 (2,7)	1 265	2 (0,2)	16,76 [4,04; 69,62]; < 0,001		
Hypokaliämie (PT, schwere UEs <sup>m</sup> )	1 283	18 (1,4)	1 265	5 (0,4)	3,55 [1,32; 9,53]; 0,007		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs <sup>m</sup> )	1 283	209 (16,3)	1 265	13 (1,0)	15,85 [9,10; 27,61]; < 0,001		
Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs <sup>m</sup> ) <sup>n</sup>	1 283	45 (3,5)	1 265	11 (0,9)	4,03 [2,10; 7,76]; 0,001		



Venöse Thromboembolie (CMQ, schwere UEs <sup>m</sup> ) <sup>o</sup>	1 283	14 (1,1)	1 265	4 (0,3)	3,45 [1,14; 10,46]; 0,020
ILD/Pneumonitis (SMQ, SUE)	1 283	7 (0,5)	1 265	1 (0,1)	6,90 [0,85; 56,02]; 0,036

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  
b Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test  
c p-Wert: z-Test  
d Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al.<sup>2</sup>)  
e Einzelkomponenten siehe Rezidive  
f Diejenigen der prämenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (553 vs. 535), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen  
g MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung\*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pharmazeutischem Unternehmer formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patientinnen beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.  
h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).  
i Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).  
j Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor.  
k Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor.  
l Abbruch mindestens eines der Medikamente  
m operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
n umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht  
o umfasst die PTs Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose

#### Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BCS = brustkrebspezifische Subskala; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EWB = emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB = Funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; PWB = körperliches Wohlbefinden; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB = soziales/familiäres Wohlbefinden; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

### a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

#### Erläuterungen:

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

#### Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als  $\geq 4$  positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und/oder einer Tumormgröße von  $\geq 5$  cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).



Relevante Teilpopulation: Männer

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesamtüberleben	10	n. e. [15,95; n. b.] 2 (20,0)	9	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Rezidive					
Rezidivrate	10	2 (20,0)	9	1 (11,1)	-
lokales Brustkrebsrezidiv	10	0 (0)	9	1 (11,1)	-
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	10	0 (0)	9	0 (0)	-
Fernrezidiv	10	2 (20,0)	9	0 (0)	-
kontralateraler invasiver Brustkrebs	10	0 (0)	9	0 (0)	-
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	10	0 (0)	9	0 (0)	-
Tod ohne Rezidiv	10	0 (0)	9	0 (0)	-
krankheitsfreies Überleben <sup>b</sup>	10	n. e. [9,93; n. b.] 2 (20,0)	9	n. e. [21,76; n. b.] 1 (11,1)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

Symptomatik (FACIT-Fatigue)

Keine verwertbaren Daten.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Keine verwertbaren Daten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
FACT-B, FACT-ES					
					Keine verwertbaren Daten.



### Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	10	10 (100,0)	9	9 (100,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10	3 (30,0)	9	1 (11,1)	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	10	4 (40,0)	9	2 (22,2)	–
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>f</sup>	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, schwere UEs <sup>c</sup> )	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>c</sup> )	10	0 (0)	9	0 (0)	–

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

b Einzelkomponenten siehe Rezidive

c Abbruch mindestens eines der Medikamente

d operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES = Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

ca. 4 470 bis 4 130 Patientinnen

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

ca. 2 360 bis 5 220 Patientinnen

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

ca. 75 bis 80 Patienten

### 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: 27. Juni 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf)

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

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.



- a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib + Tamoxifen	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
GnRH-Agonist <sup>3</sup>	1 851,84 € – 2 237,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	72,20 €
GnRH-Agonist <sup>3</sup>	1 851,84 € – 2 237,26 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib + Anastrozol	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Gesamt	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	
Abemaciclib	23 637,40 €
Letrozol	176,44 €
Gesamt	23 813,84 €
Abemaciclib + Tamoxifen <sup>4</sup>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
Abemaciclib + Anastrozol in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen <sup>5</sup>	
Abemaciclib + Tamoxifen	
Abemaciclib + Tamoxifen	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
Abemaciclib + Exemestan in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen <sup>5</sup>	
Abemaciclib + Tamoxifen	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Tamoxifen <sup>4</sup>	72,20 €

<sup>3</sup> Leuprorelin oder Goserelin

<sup>4</sup> Falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind.

<sup>5</sup> Gemäß den Zulassungen ist der Wechsel auf Anastrozol und Exemestan nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen angezeigt. Die Behandlung mit Abemaciclib soll für 2 Jahre erfolgen. Dementsprechend werden keine Kosten für Anastrozol und Exemestan abgebildet.



Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen<sup>5</sup>

Tamoxifen	72,20 €
-----------	---------

Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen<sup>5</sup>

Tamoxifen	72,20 €
-----------	---------

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Abemaciclib + Tamoxifen	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Tamoxifen	72,20 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

### II.

#### Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:  
Die jeweils zu der Patientengruppe
  - a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und
  - a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko
 getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Juli 2025 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **Änderungsbeschluss – Patientenzahlen**



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Abemaciclib  
(neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko,  
adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie)  
(Patientenzahlen)**

**Vom 8. November 2022**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß dem 5. Kapitel § 20 Absatz 4 der Verfahrensordnung durch den Unterausschuss Arzneimittel in dessen Sitzung am 8. November 2022 beschlossen, die Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 09.12.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 08.12.2022 B5) in dem Abschnitt „2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ werden wie folgt geändert:

In Nummer „a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko“ wird die Angabe zur Anzahl der Patientinnen

„ca. 4 470 bis 4 130 Patientinnen“ durch folgende Angabe ersetzt:

„ca. 2 360 bis 4 130 Patientinnen“.

Zudem wird in Nummer „a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko“ die Angabe zur Anzahl der Patientinnen

„ca. 2 360 bis 5 220 Patientinnen“ durch folgende Angabe ersetzt:

„ca. 4 470 bis 5 220 Patientinnen“.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 10. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 8. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. April 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Abemaciclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 23. September 2022 übermittelt.

### **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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, frü



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner Therapie)**

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-811)

### Modul 1

(PDF 241,98 kB)

### Modul 2

(PDF 757,95 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,11 MB)

### Modul 4A

(PDF 3,91 MB)

### Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 17,33 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,74 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/824/>

01.08.2022 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, frü Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Abemaciclib (Verzenios)

Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

### **a1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind,

oder

- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen

### **a2) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

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

### **a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

- Tamoxifen

Stand der Information: Oktober 2020

*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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2022 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1,44 MB)

## **Stellungnahmen**

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2022
  - Mündliche Anhörung: 05.09.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

#### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 57,50 kB)

#### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Abemaciclib - 2022-05-01-D-811*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 05.09.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

#### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, frü  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

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

[Verfahren vom 01.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. September 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	19.08.2022
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	08.08.2022
Novartis Pharma GmbH	11.08.2022
Roche Pharma AG	11.08.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	16.08.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	19.08.2022
Arzneimittelkommission der deutschen ÄrzteschaftArzneimittelkommission der deutschen	22.08.2022
AstraZeneca GmbH	22.08.2022
Pfizer Pharma GmbH	22.08.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2022
DGHO	23.08.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Frau Prof. Dr. Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Stoffregen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Langer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Wohlleben	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Herr Dos Santos Capelo	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Atenhan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Frau Dr. Handrock	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Kreuzeder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Frau Dr. Missbach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Luig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Herr Struß	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Gau	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Nekola	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hartmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen ÄrzteschaftArzneimittelkommission der deutschen						
Herr Prof. Dr. Emons	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Frau Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Schulz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Dr. Dzieran	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Kullack	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	19.08.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios) - 2022-05-01-D-811
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1.8.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Abemaciclib (Verzenios®).</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Abemaciclib (Verzenios®) (1) nehmen wir nachfolgend zu der Nutzenbewertung des IQWiG und dem IQWiG-Bericht Nr. 1394 (2) zu unserem am 26.4.2022 eingereichten Nutzendossier Stellung.</p> <p><b>Einleitung:</b></p> <p>Abemaciclib (Verzenios®) ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie (ET) angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1) (1).</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie MONARCH-E, die Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus der alleinigen Anwendung einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko untersucht (3).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die <b>Gesamtstudie der MONARCH-E</b> konnten in mehreren Datenschnitten konsistent signifikante Vorteile für die Abemaciclib-Therapie für den primären Endpunkt Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS, Invasive Disease-Free Survival) gezeigt werden (4). Der primäre Endpunkt der Studie (IDFS) wurde in einer geplanten Interimsanalyse (5) sowie in der finalen Auswertung für IDFS (6) mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für ein Rezidiv oder Tod im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Standardtherapie erreicht. Auch in einer zusätzlichen Auswertung mit ca. 27 Monaten medianer Beobachtungszeit, zeigte sich ein konsistenter und weiter verbesserter Effekt auf das IDFS (Hazard Ratio, HR = 0,70, [95%-Konfidenzintervall (KI)] 0,59-0,82; P &lt;0,0001) und das fernmetastasenfreie Überleben (DRFS, distant relapse-free survival, HR = 0,69, [95%-KI] 0,57-0,83; P &lt;0,0001) (6).</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde entsprechend der <b>Zulassung</b> (1) nicht die gesamte MONARCH-E-Studie, sondern ausschließlich die Beobachtungen zu der <b>Kohorte 1</b> der Studie herangezogen:</p> <p>In der Kohorte 1 wurde ein hohes Rezidivrisiko durch klinische und pathologische Merkmale definiert: entweder <math>\geq 4</math> positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1-3 pALN und mindestens eines der folgenden Kriterien: Tumorgröße <math>\geq 5</math> cm oder histologischer Grad 3 (3).</p> <p>Für die im <b>Nutzendossier</b> dargestellten Populationen entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA zeigt sich für die <b>prämenopausale Patientinnen</b> im Endpunkt IDFS (entspricht der</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG-Bezeichnung krankheitsfreies Überleben) ein signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit HR = 0,52 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,74], 0,0003) zugunsten von Abemaciclib. Auch für die <b>postmenopausalen Patientinnen</b> zeigte sich ein signifikanter Vorteil für eine Therapie mit Abemaciclib + ET. Das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs reduzierte sich signifikant im Vergleich zu einer Therapie mit einer ET alleine (HR = 0,74 ([95%-KI], p-Wert: [0,58; 0,93]; 0,0102)) (3).</p> <p>Diese Ergebnisse bestätigen sowohl für prä- als auch postmenopausale Patientinnen die in der Gesamtstudie gezeigten signifikanten klinischen hochrelevanten Effekte von Abemaciclib auf den patientenrelevanten Endpunkt IDFS.</p> <p>Das <b>wichtigste Therapieziel für Patienten mit adjuvanter Therapie</b> von Brustkrebs im Frühstadium ist die <b>Verhinderung des Auftretens von Rezidiven (gemessen mittels IDFS)</b> und damit einen Erfolg des kurativen Behandlungsansatzes zu verstärken. Dabei zeigt sich für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen für das Auftreten jedweder Rezidive als auch für das Auftreten spezifisch von Fernmetastasen ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für eine Therapie mit Abemaciclib.</p> <p>Wie vom G-BA auch in verschiedenen Bewertungen für das entsprechende Anwendungsgebiet (AWG) im Frühstadium der Erkrankung beschrieben, bedeutet ein Rezidiv grundsätzlich in der Konsequenz, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs wurde als patientenrelevanter Endpunkt bewertet und die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar (7). <b>Abemaciclib</b> stellt damit in dieser Therapiesituation <b>seit ca. 20 Jahren</b> für den Hormonrezeptor-</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>positiven / HER-2-negativen Brustkrebs <b>die erste Behandlungsoption</b> dar (7), die für die Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit einer statistisch signifikanten Verbesserung sowohl von IDFS und DRFS mit einer klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos der Entwicklung von Fernmetastasen im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie die <b>Chance auf eine Heilung bietet</b>.</p> <p>Eine Herabstufung des <b>Zusatznutzen</b> (ZN), wie durch das IQWiG vorgenommen, aufgrund reversibler, mit Komedikation und / oder Dosismodifikation managebarer unerwünschte Ereignisse (UE), die konsistent zu dem bisherigen UE-Profil von Abemaciclib sind (8) und die sich insgesamt nicht klinisch relevant auf Symptomatik und Lebensqualität auswirken (3), erscheint damit nicht angebracht.</p> <p>Der medizinische Mehrwert von Abemaciclib wird durch die Aufnahme in die 2022 aktualisierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bestätigt.</p> <p>Diese geben – unabhängig vom Menopausenstatus - für die adjuvante Abemaciclib-Therapie für 2 Jahre (entsprechend der Therapiedauer gemäß Zulassung) + ET bei hohem Rezidivrisiko die folgende Empfehlung:</p> <p>Level of evidence: 1b, Grades of recommendation: B, AGO-Empfehlung: + (9).</p> <p>In der <b>Gesamtschau</b> ergibt sich aus Sicht von Lilly daher weiterhin unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Reduktion der Rezidivrate und den beherrschbaren UE für <b>prämenopausale Patientinnen ein Hinweis auf einen erheblichen ZN</b> sowie für <b>postmenopausale Patientinnen ein</b></p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinweis auf einen <b>beträchtlichen ZN</b> für eine Therapie mit Abemaciclib + ET gegenüber der ZVT.	
Auf spezielle Aspekte der Nutzenbewertung und Kommentare des IQWiG wird im Folgenden weitgehend chronologisch eingegangen.	

## 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)
S.8,11, 28,29,	<p><b>Beobachtungsdauer in der Studie, Ergebnissicherheit</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass hinsichtlich der Einschätzung der Ergebnissicherheit, die zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts kurze mediane Beobachtungszeit von ca. 28 Monaten (Bezug nehmend auf Beobachtungsdauer der Endpunkte im Dossier) zu berücksichtigen wäre, was zu Unsicherheiten führe, weswegen nur Anhaltspunkte für den ZN von diesem Endpunkt abgeleitet werden können.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Wie in Modul 4A beschrieben, können aus Sicht von Lilly auf Endpunktebene und in der Gesamtschau basierend auf der qualitativ hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E Hinweise auf einen ZN abgeleitet werden (3).</p> <p>Die <b>Tabelle-1</b> (Anhang) zeigt für die Gesamtstudie die bereits statistisch signifikanten Effekte hinsichtlich des IDFS zum Zeitpunkt der Interims-Analyse. Der Vorteil im IDFS verbessert sich mit der längeren Beobachtungszeit in der ITT-Population der Studie. Es existieren keinerlei Anhaltspunkte, die eine Änderung dieses</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie MONARCH-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen als hoch eingestuft, da ein bedeutsamer Anteil (14,3 %) der prämenopausalen Patientinnen wurde nicht in die Analysen eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat.</p> <p>Zudem ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>

<p>Effektes durch die Abemaciclib-Therapie für die weiteren Datenschnitte erwarten lassen (5, 6).</p> <p>Grundsätzlich können Rezidive beim Brustkrebs über einen sehr langen Zeitraum auftreten. Die meisten Rezidive treten allerdings innerhalb einer Zeitspanne von fünf Jahren nach Beginn der Therapie auf. Die in die MONARCH-E-Studie eingeschlossenen Patienten besitzen aufgrund des Lymphknotenbefalls, der TumorgroÙe oder des histologischen Schweregrad ein besonders hohes Risiko für Rezidive. Rezidive treten bei Patienten mit hohem Risiko insbesondere in den ersten 2-3 Jahren nach der Diagnose auf (7, 10, 11), so dass auch diesbezüglich die im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegten Ergebnisse für IDFS bereits als valide und klinisch bedeutsam gelten.</p> <p>Das Studien-Design der MONARCH-E mit einer 10 Jahren Beobachtungszeit ermöglicht eine umfassende Bewertung der langfristigen Ergebnisse der Behandlung mit Abemaciclib im adjuvanten Setting. Ungeachtet der geplanten Beobachtungszeit wurde Abemaciclib in Kombination mit einer ET schon jetzt aufgrund der starken Wirksamkeit für die adjuvante Brustkrebs-Therapie zugelassen.</p> <p><b>Fazit:</b> Für die Gesamtstudie der MONARCH-E zeigen sich über mehrere Datenschnitte in der ITT-Population konsistent verbesserte Effekte sowohl beim IDFS als auch DRFS. Diese konsistenten Vorteile gelten entsprechend für die im Dossier dargestellten AWG. Damit ist die Ableitung von Hinweisen für die Ausmaßbestimmung des ZN gerechtfertigt.</p>	
---	--

S. 29,  
38

### **Ausmaß des ZN und Aussagekraft des Endpunktes IDFS**

Das IQWiG stellt fest, dass in der vorliegenden Datensituation und aufgrund der kurzen Beobachtungszeit die Rezidivraten verlässlichere Informationen als das krankheitsfreie Überleben liefern und deshalb für die Ausmaßbestimmung des ZN herangezogen werden. Das Ausmaß in der Endpunktkategorie „Rezidive“ wird demnach für prämenopausale Patientinnen als beträchtlich und nicht als erheblich eingestuft (2).

### **Vorgeschlagene Änderung:**

Aus Sicht von Lilly muss für die Endpunktkategorie „Rezidive“ das IDFS (Rezidiv-freies Überleben) zur Ableitung des Ausmaßes des ZN herangezogen werden, da die Beobachtungszeit für die vulnerablen Patienten mit hohem Risiko für Rezidive hierfür ausreichend ist. Damit ist das Ausmaß des ZN für prämenopausale Patientinnen für diesen Endpunkt erheblich.

Für das IDFS wurde im Nutzendossier eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum jeweiligen Ereignis, betrachtet. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet.

Diese primäre Analyse für prämenopausale Patientinnen ergibt dabei einen signifikanten, in der Größenordnung erheblichen Unterschied mit HR = 0,52 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,74], 0,0003) und einer Inzidenz >5% in beiden Behandlungsgruppen (8,1% vs. 15,1%).

Diese Analyse stellt die präspezifizierte Analyse nach Protokoll bzw. Studienbericht dar (3), während die Rezidivrate lediglich ergänzend durchgeführt und dargestellt wurde. Die Beobachtungszeit sowie

### Patientenpopulation a1)

### Morbidität

### *Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)*

Die Erkrankten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- lokales Brustkrebsrezidiv
- regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv
- Fernrezidiv
- kontralateraler invasiver Brustkrebs
- sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- Tod jeglicher Ursache ohne vorangegangenes Rezidiv

Für die vorliegende Bewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben herangezogen.

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

	<p>der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zwei Jahre Therapie mit Abemaciclib erhalten haben, sind ausreichend für eine zuverlässige Bewertung des Endpunktes IDFS.</p> <p>Wie bereits zuvor ausgeführt, ist die Verhinderung des Auftretens von Rezidiven und die Verstärkung des Erfolges eines kurativen Behandlungsansatzes das wichtigste Therapieziel für Patienten mit einer adjuvanten Brustkrebs-Therapie mit hohem Rezidivrisiko im Frühstadium.</p> <p>Abemaciclib stellt in dieser Therapiesituation für den Hormonrezeptor-positiven / HER-2-negativen Brustkrebs die erste Behandlungsoption seit ca. 20 Jahren dar (7).</p> <p>Wie zuvor beschrieben, ist die Verhinderung von Rezidiven das primäre Therapieziel. Anders als bei anderen in der Onkologie üblichen Endpunkten wie z. B. dem Gesamtüberleben ist beim IDFS nicht damit zu rechnen, dass der Median der Zeit bis zum Ereignis in den Behandlungsgruppen im Studienzeitraum zwangsläufig erreicht wird. Ähnlich chronischer Erkrankungen sieht Lilly hier die Reife der Daten für diesen Endpunkt als adäquat an, um einen ZN aus der randomisierten-kontrollierten MONARCH-E-Studie ohne Einschränkungen in der Ergebnissicherheit oder im Ausmaß ableiten zu können.</p> <p><b>Fazit:</b> Für prämenopausale Patientinnen kann für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen erheblichen ZN abgeleitet werden.</p>	<p>In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.</p>
<p>S. 5, 8, 26</p>	<p><b>Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit und endokrine Therapien (ET)</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass sich für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial ergeben würde, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt. Dies wäre darin begründet, dass insbesondere für die prämenopausalen Patientinnen ein bedeutsamer Anteil im</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen als hoch eingestuft, da ein bedeutsamer Anteil (14,3 %) der prämenopausalen Patientinnen wurde nicht in die Analysen eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen</p>

<p>Studienverlauf auf eine nicht der ZVT entsprechenden bzw. eine nicht zugelassene ET wechseln.</p> <p>Das IQWiG verweist zudem darauf, dass keine konkreten Angaben zu den in den jeweiligen Teilpopulationen eingesetzten ET noch zu den Gründen für einen Wechsel dieser Therapie vorliegen würden (2).</p> <p><b>Anmerkung:</b>  <b>Abbildung Endokriner Therapien:</b></p> <p>Lilly verweist im Rahmen dieser Stellungnahme auf eine entsprechende Liste der ET, die im Anhang mit den <b>Tabellen-2</b> der Stellungnahme ergänzt wurden.</p> <p>Diese beinhaltet eine Übersicht über die ET sowohl für die primären Dossier-Analysen entsprechend der ZVT als auch für die Sensitivitätsanalyse (dargestellt im Anhang des Dossiers, mit initial korrekter ZVT und jeglicher folgender ET).</p> <p>Grundsätzlich gilt es festzuhalten, dass es bei prämenopausalen Patientinnen bezüglich der UEs zu einer stärker ausgeprägten Empfindlichkeit kommen kann.</p> <p>Eine prämenopausale Patientin wird durch die antihormonelle adjuvante Therapie plötzlich auf eine postmenopausale Situation eingestellt. Es treten dadurch unter anderem Schweißausbrüche, Schmerzen und psychische Veränderungen auf. Dieses wird als sehr belastend empfunden. Daraus können sich häufigere Therapiewechsel erklären. Das Therapiemanagement ist in der Situation daher besonders wichtig.</p> <p>Die Gründe für die Wechsel der ET in der Studie wurden für die einzelnen Patienten nicht dokumentiert.</p>	<p>Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat.</p>
--	--

	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Verzerrungspotential:</b></p> <p>Der Einstufung des IQWiG, dass ein hohes Verzerrungspotential für die Endpunkte bei den prämenopausalen Patientinnen vorliegt, kann nicht gefolgt werden. Entsprechende Patientinnen mit Wechsel auf eine nicht ZVT-konforme oder zugelassene ET wurden in der primären Analyse des Nutzendossiers ausgeschlossen (3). Die Auswertungen der Sensitivitätsanalyse mit diesen Patienten bestätigen jedoch die Ergebnisse der primären Analysen und zeigen auch keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der Therapiewechsel zwischen den Armen.</p>	
S. 25, 46	<p><b>Folgetherapien nach Abschluss der 2-jährigen Studientherapiephase</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass Angaben zu Folgetherapien nach Abschluss der 2-jährigen Studientherapiephase für die Teilpopulation der prä- und postmenopausalen Frauen nicht vorliegen und eine Übersicht der Folgetherapien nach Abschluss 2-jährigen Studientherapiephase auf Basis der gesamten MONARCH-E-Studienpopulation dargestellt wird.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Eine Auflistung der Folgetherapien nach Abschluss der 2-jährigen Studientherapiephase wurde im Anhang der Stellungnahme ergänzt (siehe <b>Tabelle-3</b>).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

<p>S. 27</p>	<p><b>Endpunkte, die vom IQWiG nicht im Rahmen der Nutzenbewertung eingeschlossen wurden</b></p> <p>Das IQWiG zieht den Endpunkt fernmetastatenfreies Überleben (DRFS) nicht für die Ableitung eines ZN heran (2).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>DRFS ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder Tod jeglicher Ursache. Wie bereits in Modul 4 des vom pU vorgelegten Nutzendossiers umfassend erläutert, ist der Endpunkt aus Sicht von Lilly als patientenrelevant einzustufen und sollte damit in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.</p> <p>Das Auftreten eines Rezidivs in Form von Fernmetastasen ist für den Patienten ein besonders schwerwiegendes Ereignis. Der Nachweis von Fernmetastasen bedeutet, dass aus der kurativen eine palliative Therapiesituation geworden ist und zieht weitere belastende therapeutische Maßnahmen nach sich. Trotz effektiver Primärtherapie bzw. adjuvanter Therapie treten bei ca. 20% aller Patientinnen Fernmetastasen auf (7, 12, 13).</p> <p>Daher ist das Verhindern von Fernrezidiven in jedem Fall als patientenrelevant einzustufen (3).</p> <p>Abemaciclib zeigt hier eine starke Wirksamkeit:</p> <p>Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter in der Größenordnung beträchtlicher Unterschied mit HR = 0,54 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,80], 0,0020). Das Risiko des Auftretens von Fernmetastasen oder des Versterbens war demnach unter der Therapie mit Abemaciclib + ET um 46% reduziert.</p> <p>Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib + ET das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs</p>	<p><b>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</b></p> <p>Die Erkrankten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– lokales Brustkrebsrezidiv</li> <li>– regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv</li> <li>– Fernrezidiv</li> <li>– kontralateraler invasiver Brustkrebs</li> <li>– sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)</li> <li>– Tod jeglicher Ursache ohne vorangegangenes Rezidiv</li> </ul> <p>Für die vorliegende Bewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben herangezogen.</p> <p><b><u>Patientenpopulation a1)</u></b></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.</p>
--------------	--	---

	<p>signifikant geringer als bei Therapie mit einer ET alleine (HR = 0,71 ([95%-KI], p-Wert: [0,55; 0,92]; 0,0094)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 29% (3).</p> <p><b>Fazit:</b> Die hier vorliegenden Ergebnisse, die die starke Wirksamkeit von Abemaciclib untermauern, gilt es folglich im Rahmen der Zusatznutzenableitung mit heranzuziehen.</p>	<p>In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.</p> <p>In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.</p>
S. 29 ff	<p><b>Verwertbarkeit der vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass in verschiedenen Darstellungen der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten unterschiedliche Anzahlen von Patientinnen angegeben werden, die dort zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten eingingen und dass sich für die Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, für den FACIT-Fatigue beispielsweise, ein Anteil von etwa 20% ergeben würde.</p> <p>Es wäre zudem unklar, ob der vom pU dargestellte Effekt sich auf den gesamten Zeitraum bezieht oder nur den Kontrast zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellen würde (2).</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p><i>Symptomatik (FACIT-Fatigue)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p>

<p>Zudem würde eine verlässliche Interpretation der Effektschätzungen des MMRM-Modells verhindert durch: Vermeintlich „3 konstruierte Zeitpunkte“, die der pU 30-Tage-, 6-Monats- und 12-Monats-Follow-up nennt. Die relativ zum Behandlungsende festgelegten konstruierten Zeitpunkte können sich sowohl innerhalb eines Behandlungsarms wie auch zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, die erforderliche Gleichheit der Auswertungszeitpunkte zwischen den Armen ist damit nicht mehr gegeben. Es wären Angaben erforderlich, wie viele Patientinnen von dem Problem der konstruierten Zeitpunkte betroffen sind.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Zur Thematik: Unterschiedliche Zahlen in unterschiedlichen Darstellungen</b></p> <p>Die für die patientenberichteten Endpunkte relevanten Rücklaufquoten wurden berechnet, in dem die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Antwort der Fragebögen durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten geteilt wurde.</p> <p>Die unterschiedlichen Anzahlen von Patienten in den MMRM-Tabellen können wie in anderen onkologischen Studien daher aus folgenden Gründen zu Stande kommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es können fehlende Werte in den Subskalen vorliegen, sodass die Gesamtzahl N der Subskalen für die Subskalen-Analyse kleiner ausfallen kann.</li> <li>2. Da die MMRM-Analysen die Veränderung von Baseline als Variable verwenden und diese nur berechnet werden kann, wenn Baseline und die entsprechenden Werte der Visiten vorliegen, wurden alle Patienten mit einem fehlenden Baseline-Wert von der Analyse ausgeschlossen.</li> </ol>	<p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von <math>-0,2</math> bis <math>0,2</math>. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p><i>Symptomatik (FACIT-Fatigue)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von <math>-0,2</math> bis <math>0,2</math>. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit</p>
---	---

<p>3. FACIT-Fatigue: Der Gesamtscore wurde lediglich berechnet, wenn ausreichend Werte in den Subskalen erhoben wurden. Dieses resultiert in niedrigeren Patientenzahlen des Gesamtscore im Vergleich zu den Subskalen.</p> <p>A.</p> <p>Der im Nutzendossier mit den Auswertungen dargestellte Effekt bezieht sich auf den gesamten Zeitraum.</p> <p><b>Zur Thematik: „konstruierte“ Auswertzeitpunkte</b></p> <p>Die MMRM-Auswertungen des Nutzendossiers wurden entsprechend des Studienprotokolls bzw. Studienbericht vorgenommen (3) Um die Wertigkeit und die konsistenten Effekte der Patient reported outcomes (PRO)-Auswertungen zu unterstützen, wurden weitere Analysen durchgeführt.</p> <p>Zum einen wurden in einer Sensitivitätsanalyse Follow-up-Visiten nicht berücksichtigt, wenn die Patienten die Therapie abgebrochen hatten.</p> <p>Die entsprechenden Analysen (siehe <b>Tabelle-4a-d</b> im Anhang) bestätigen die Ergebnisse der in Modul 4 präsentierten Daten und zeigen keine klinisch relevanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Abemaciclib + ET und bestätigen die Robustheit der Dosiier-Analysen aus Modul 4.</p> <p>Zum anderen wurde eine zusätzliche Auswertung durchgeführt, in der die Zuweisung der Follow-up-Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch der zeitlich entsprechenden Visite, d. h. einem entsprechenden Zeitfenster gemäß des Auftretens nach Randomisierung, zugeordnet wurden.</p> <p>Diese Ergebnisse werden im Anhang in den <b>Tabellen-5a-d</b> dargestellt.</p>	<p>endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von <math>-0,2</math> bis <math>0,2</math>. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von <math>-0,2</math> bis <math>0,2</math>. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p>
---	---

	<p>Auch diese Ergebnisse bestätigen die Robustheit und Konsistenz der MMRM-Analysen und zeigen anhand des Hedges`g keine klinisch relevanten Vor- oder Nachteile der Therapie von Abemaciclib + ET.</p> <p>Die entsprechenden Analysen aus dem Nutzendossier (Modul 4A), der Sensitivitätsanalyse sowie zusätzliche Auswertung mit der Zuweisung der Follow-up-Beobachtungen werden zusammengefasst (Hedges`g, KI und p-Wert) in den <b>Tabellen-6a und b</b> dargestellt.</p> <p><b>Fazit:</b> Die konsistenten Ergebnisse der für die Therapiesituation adäquaten MMRM-Analysen sollten für die jeweiligen PRO in der abschließenden Bewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p>S. 40, 41,42, 61 ff.</p>	<p><b>Darstellung der UE, Herabstufung des ZN durch die UE</b></p> <p>Zur Ermittlung des ZN listet das IQWiG die UE mit den signifikanten Nachteilen nach Kategorien auf und greift zusätzlich zu den Hauptkategorien spezifische Ereignisse auf Preferred Term (PT)/ System Organ Class (SOC)-Ebene, die in den Hauptkategorien bereits enthalten sind, zusätzlich heraus (z.B. Neutropenie, Diarrhö, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems).</p> <p>Für die prämenopausalen Patientinnen nimmt das IQWiG auf Basis der UE eine Abstufung von einem Hinweis auf einen beträchtlichen ZN auf einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN von Abemaciclib vor.</p> <p>Für die postmenopausalen Patientinnen stellt das IQWiG die negativen Effekte (durch die UE) den positiven (verbessertes IDFS bzw. Rezidivrate) gegenüber und kommt zum Ergebnis „kein ZN“ (2).</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens vorliegt. Für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p>

<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Zu der Vorgehensweise des IQWiG und zur Abstufung des ZN infolge der UE ist hervorzuheben, dass es sich um bereits bekannte UE von Abemaciclib handelt, die bereits in der Vergangenheit entsprechend diskutiert wurden, die seit längerem in der Fachinformation (FI) mit entsprechenden Hinweisen versehen (1) aufgeführt sind, und für welche es mittlerweile in den Leitlinien Hinweise für das Management gibt.</p> <p>Die UE, welche im Rahmen der Studie MONARCH-E berichtet wurden, werden als reversible, mit Komedikation und / oder Dosismodifikation manageable Ereignisse beschrieben, die konsistent zu dem bisherigen UE-Profil von Abemaciclib sind (8) und die überwiegend in den ersten Monaten der Therapie auftreten (8).</p> <p>Auch der European Public Assessment Report (EPAR) schlussfolgert, dass das Sicherheitsprofil von Abemaciclib + ET in der vorliegenden Indikation früher Brustkrebs keine neuen Sicherheitsbedenken aufwirft (4).</p> <p>Exemplarisch wird dazu auf folgende Angaben in der FI verwiesen: Diarrhö: Diarrhö ist die häufigste Nebenwirkung. Entsprechende Hinweise zu Dosisreduktionen bzw. zum üblichen und etablierten Therapiemanagement mit Loperamid werden dort genannt. In der MONARCH-E-Studie betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Diarrhö jeglichen Grades 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 7 Tage bei Grad 2 bzw. 5 Tage bei Grad 3 (1).</p> <p>Wie in Modul 4 des Nutzendossiers beschrieben, haben die UE keinen klinisch relevanten Einfluss auf die erfasste Symptomatik und Lebensqualität (3).</p> <p><b>Fazit:</b> Eine Herabstufung des signifikanten und therapielevanten Vorteils durch die Endpunkte IDFS und DRFS durch die beschriebenen reversiblen und nur temporär auftretenden UE ist in</p>	<p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage stellen. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert ist, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird insgesamt festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko nicht belegt ist.</p>
---	---

	Anbetracht des signifikanten Vorteils zur Verhinderung des Auftretens von Rezidiven für Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko nicht gerechtfertigt.	
S. 95, 104	<p><b>Therapieabbrüche aufgrund UE:</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass für den Endpunkt Abbruch wegen UE keine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, vorgelegt wurde.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In Modul 4 wird angegeben, dass die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen in Anhang 4-G folgt.</p> <p>Die Tabellen werden hiermit (siehe Anhang: <b>Tabelle-7</b>) nachgereicht.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S.75 ff	<p><b>Patientinnen und Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die von Lilly dargestellten Patientenzahlen mit Unsicherheit versehen sind (2) und dass die Berechnung von Lilly rechnerisch und methodisch teilweise nicht nachvollziehbar sei. Es stellt fest, dass Lilly die Patientenpopulation auf Basis von Prävalenzzahlen ableitet, obwohl eine überwiegende Zahl an Patientinnen nicht mehr für eine adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer ET in Frage kommen (2).</p> <p>- <b>Anmerkung:</b></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahlen an prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da für die Ausgangspopulation prävalente Patientinnen herangezogen werden, für die in der überwiegenden Anzahl eine adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nicht mehr in Frage kommt. Zudem ist unklar, inwieweit die herangezogenen Ergebnisse der IQVIA-Datenbank auf die Gesamtpopulation der Patientinnen in Deutschland übertragbar sind.</p>

<p>In Ermangelung öffentlich zugänglicher Daten, die für alle Parteien transparent und nachvollziehbar sind, hat Lilly im vorliegenden Dossier zwei Analysen eingebracht und alle verfügbaren Informationen dazu geteilt.</p> <p>Lilly hat sich an vorherigen Verfahren orientiert, bei denen die Patientenzahlen ebenfalls auf Basis der Prävalenz abgeleitet wurde. Das es dadurch zu einer Überschätzung der Patientenzahl kommen kann, wie das IQWiG zum Ausdruck bringt, ist korrekt. Auf das Risiko einer Überschätzung wurde im Rahmen des eingereichten Dossiers im Modul 3 verwiesen.</p> <p>Das IQWiG weist darüber hinaus darauf hin, dass es die Anteilswerte aus der im Dossier beigefügten Quelle (14) teilweise nicht nachvollziehen kann.</p> <p>- <b>Anmerkung:</b></p> <p>Lilly hat die Methodik und Ergebnisse der Analysen von IQVIA bereits im Modul 5 zur Verfügung gestellt. Damit die Anteile, wie im Dossier beschrieben, besser nachvollzogen werden können, sind die Ergebnisse als Anlage (15) zu der vorliegenden Stellungnahme nochmals beigefügt.</p> <p>Für die Schritte 1-4 der Patienten-Herleitung können die Anteile den Diagrammen der beigefügten Anlage entnommen werden. Für die Schritte 5-7 können die Anteilswerte aus den entsprechenden Tabellen herangezogen werden (15).</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass der Anteilswert von 5,25% für Patienten mit einem hohem Rezidivrisiko aus der ADELPHI-Analyse, mit einer hohen Unsicherheit behaftet sei und berechnet seinerseits einen</p>	<p>Da die Herleitung der Patientenzahlen der Männer auf denen der Frauen basiert, sind diese ebenso mit Unsicherheiten behaftet. Zusätzlich ist unklar, inwieweit der Anteilswert für alle Neuerkrankungen an Brustkrebs bei Männern übertragbar ist auf die Neuerkrankung an HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.</p>
---	--

	<p>Anteil über alle an der Studie teilgenommenen Länder, welcher nach IQWiG bei 16,1% liegt.</p> <p>- <b>Anmerkung:</b> Lilly hat die Ergebnisse der Länder in einer Range dargestellt. Es ist jedoch nicht ersichtlich, weshalb eine eigene Berechnung über alle Länder hinweg sinnvoll erscheint, wenn ein für den deutschen Versorgungskontext vorliegendes Ergebnis dargestellt wurde.</p>	
S. 78	<p>Lilly hat entsprechend der Dossievorlage den Jahresverbrauch für Abemaciclib sowie aller Kombinationspartner und ZVT dargestellt.</p> <p>Das IQWiG berechnet in seiner Nutzenbewertung einen Verbrauch von Abemaciclib über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren (2).</p> <p>- <b>Anmerkung:</b> Das Vorgehen des IQWiG entspricht nicht der Anforderung der Dossievorlage, welche den Verbrauch in einem Jahr abfragt. Der Ansatz des IQWiG führt in der Folge zu einer Verwurfsthematik, die eigentlich bei einer oralen Therapie nicht angezeigt ist und entgegen der Dossievorlage konstruierte Verbrauchsangaben von Abemaciclib präsentiert.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. April 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1394 2022 [updated 01.08.2022. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Abemaciclib-D-811.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-811.pdf).
3. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 4A 2022.
4. European Medicines Agency. Assessment report Verzenios. 24 February 2022 [updated 04.07.2022. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
5. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-98.
6. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2021;32(12):1571-81.
7. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 3A. 2022.
8. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2022;33(6):616-27.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2022 [updated 15.08.2022. Available from: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/AGO\\_2022D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf).
10. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(6):85-91.
11. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, Kapadia AS, Lai D, Rowan PJ, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(5):800-9.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341-52.
13. Sparano JA, Gray R, Oktay MH, Entenberg D, Rohan T, Xue X, et al. A metastasis biomarker (MetaSite Breast Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2017;3(1):42.

14. IQVIA. Oncology Dynamics: Breast Cancer Treatment Insights Study. Prepared by IQVIA for Lilly Deutschland GmbH. Version 1.2. 2020.
15. Lilly Deutschland GmbH. Erläuterungen und Auszüge zu: Oncology Dynamics: Breast Cancer Treatment Insights Study. Prepared by IQVIA for Lilly Deutschland GmbH. Version 1.2. 2022.

**Abkürzungen:**

- AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
- ALN: Axilläre Lymphknoten (Axillary Lymph Node)
- AWG: Anwendungsgebiet
- CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
- DS: Datenschnitt
- DRFS: Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Relapse-Free Survival)
- EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions)
- ET: Endokrine Therapie
- FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)
- FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy
- FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast)
- FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie (Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms)
- G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss
- GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
- HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
- HR: Hazard Ratio
- IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben (Invasive Disease-Free Survival)
- IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- ITT: Intention to Treat
- KI: Konfidenzintervall
- MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement
- PRO: Patient reported outcome
- PT: Preferred Term
- SOC: System Organ Class nach MedDRA
- UE: Unerwünschtes Ereignis
- ZN: Zusatznutzen
- ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **ANHANG**

- 1) Tabelle-1: Entwicklung des IDFS über die Datenschnitte für die ITT-Population der Gesamtstudie der MONARCH-E-Studie (5, 6)

<b>Datenschnitt</b>	<b>Interim Analyse IDFS (16.3.2020)</b>	<b>Primary Outcome IDFS (8.7.2020)</b>	<b>Von den Zulassungsbehörden angef. DS (1.4.2021)</b>
IDFS-Ereignisse	~75% der IDFS-Ereignisse, n=323	100% der IDFS-Ereignisse, n=395	IDFS-Ereignisse, n=565
Patienten: off study treatment	26,4%	41,0%	89,6%
Medianes Follow-up (in Monaten)	15,5	19,1	27,1
HR (95%-KI) Risikoreduktion p-Wert	HR 0,747 (0,60-0,93) 25% p=.0096	HR 0,71 (0,58-0,87) 29% p=.0009	HR 0,70 (0,59-0,82) 30% p<.0001
Abkürzungen: DS: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IDFS: Invasives krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall			

## 2) Tabellen-2: Endokrine Therapien

- feasible\_gba: Primäre Analyse des Dossiers: mit ZVT-konformer Therapie
- feasible\_gba2: Sensitivitätsanalyse des Dossiers (Anhang G): Auswertung mit initial korrekter ZVT und einem anschließenden Therapiewechsel auf eine andere, nicht der ZVT entsprechenden Therapie
- et1, et2, et2: Reihenfolge der endokrinen Therapien

### Postmenopausale Patientinnen:

gbapop	feasible_gba	feasible_gba2	et1	et2	et3	et4	et5	et6	Frequency
AI followed by Tamoxifen			EXEMESTANE	TAMOXIFEN					1
AI followed by Tamoxifen		YES	ANASTROZOLE	EXEMESTANE	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE		1
AI followed by Tamoxifen		YES	ANASTROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN				3
AI followed by Tamoxifen		YES	ANASTROZOLE	LETROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN			2
AI followed by Tamoxifen		YES	ANASTROZOLE	LETROZOLE	TAMOXIFEN				5
AI followed by Tamoxifen		YES	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN					11
AI followed by Tamoxifen		YES	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	EXEMESTANE			1
AI followed by Tamoxifen		YES	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	EXEMESTANE	LETROZOLE			1
AI followed by Tamoxifen		YES	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	LETROZOLE				1
AI followed by Tamoxifen		YES	LETROZOLE	ANASTROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN	EXEMESTANE		1
AI followed by Tamoxifen		YES	LETROZOLE	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN				3
AI followed by Tamoxifen		YES	LETROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN				4
AI followed by Tamoxifen		YES	LETROZOLE	TAMOXIFEN					18
AI followed by Tamoxifen		YES	LETROZOLE	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE				1
AI followed by Tamoxifen		YES	LETROZOLE	TAMOXIFEN	EXEMESTANE	TAMOXIFEN			2
AI followed by Tamoxifen		YES	LETROZOLE	TAMOXIFEN	LETROZOLE				5
AI followed by Tamoxifen		YES	LETROZOLE	TAMOXIFEN	LETROZOLE	TAMOXIFEN			1
AI only			EXEMESTANE						88
AI only			EXEMESTANE	ANASTROZOLE					2
AI only			EXEMESTANE	LETROZOLE					3

gbapop	feasible_gba	feasible_gba2	et1	et2	et3	et4	et5	et6	Frequency
AI only			EXEMESTANE	LETROZOLE	ANASTROZOLE				1
AI only			EXEMESTANE	LETROZOLE	ANASTROZOLE	LETROZOLE			1
AI only		YES	ANASTROZOLE	EXEMESTANE					27
AI only		YES	ANASTROZOLE	EXEMESTANE	ANASTROZOLE				3
AI only		YES	ANASTROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE				3
AI only		YES	ANASTROZOLE	LETROZOLE	ANASTROZOLE	LETROZOLE	EXEMESTANE	ANASTROZOLE	1
AI only		YES	ANASTROZOLE	LETROZOLE	EXEMESTANE				2
AI only		YES	ANASTROZOLE	LETROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE			1
AI only		YES	LETROZOLE	ANASTROZOLE	EXEMESTANE				2
AI only		YES	LETROZOLE	ANASTROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE	ANASTROZOLE		1
AI only		YES	LETROZOLE	EXEMESTANE					40
AI only		YES	LETROZOLE	EXEMESTANE	ANASTROZOLE				1
AI only		YES	LETROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE				8
AI only		YES	LETROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE	EXEMESTANE			1
AI only	YES	YES	ANASTROZOLE						823
AI only	YES	YES	ANASTROZOLE	LETROZOLE					25
AI only	YES	YES	ANASTROZOLE	LETROZOLE	ANASTROZOLE				4
AI only	YES	YES	LETROZOLE						1404
AI only	YES	YES	LETROZOLE	ANASTROZOLE					43
AI only	YES	YES	LETROZOLE	ANASTROZOLE	LETROZOLE				3
Tamoxifen and Toremifen		YES	TAMOXIFEN	TOREMIFENE					1
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE					14
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	EXEMESTANE				2
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE	TAMOXIFEN		1
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN				1
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	EXEMESTANE					3
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	EXEMESTANE	TAMOXIFEN				1
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE					24
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE	EXEMESTANE				1
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE	TAMOXIFEN				1
Tamoxifen followed by AI		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE	TAMOXIFEN	LETROZOLE			1
Tamoxifen only	YES	YES	TAMOXIFEN						246
first Tamoxifene and first AI			EXEMESTANE+TAMOXIFEN	EXEMESTANE					1

## Prämenopausale Patientinnen

gbapop	feasible_gba	feasible_gba2	et1	et2	et3	et4	et5	et6	Frequency
**Other			ANASTROZOLE						168
**Other			ANASTROZOLE	EXEMESTANE					7
**Other			ANASTROZOLE	EXEMESTANE	ANASTROZOLE				1
**Other			ANASTROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE	TAMOXIFEN			1
**Other			ANASTROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN				1
**Other			ANASTROZOLE	LETROZOLE	ANASTROZOLE				2
**Other			ANASTROZOLE	LETROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE			1
**Other			ANASTROZOLE	LETROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN			1
**Other			ANASTROZOLE	TAMOXIFEN					7
**Other			ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE				1
**Other			ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	EXEMESTANE				1
**Other			EXEMESTANE						297
**Other			EXEMESTANE	ANASTROZOLE					3
**Other			EXEMESTANE	ANASTROZOLE	LETROZOLE	TAMOXIFEN			1
**Other			EXEMESTANE	LETROZOLE					4
**Other			EXEMESTANE	LETROZOLE	TAMOXIFEN				1
**Other			EXEMESTANE	TAMOXIFEN					8
**Other			EXEMESTANE	TAMOXIFEN	EXEMESTANE				2
**Other			EXEMESTANE	TOREMIFENE					2
**Other			LETROZOLE						370
**Other			LETROZOLE	ANASTROZOLE					14
**Other			LETROZOLE	ANASTROZOLE	EXEMESTANE				2
**Other			LETROZOLE	ANASTROZOLE	LETROZOLE				1
**Other			LETROZOLE	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE			1
**Other			LETROZOLE	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	LETROZOLE		1
**Other			LETROZOLE	EXEMESTANE					13
**Other			LETROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN				3
**Other			LETROZOLE	TAMOXIFEN					3
**Other			LETROZOLE	TAMOXIFEN	LETROZOLE				3

gbapop	feasible_gba	feasible_gba2	et1	et2	et3	et4	et5	et6	Frequency
**Other			TOREMIFENE						9
**Other			TOREMIFENE	LETROZOLE					3
**Other		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE					36
**Other		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	EXEMESTANE				2
**Other		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	EXEMESTANE	LETROZOLE			1
**Other		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	LETROZOLE				3
**Other		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN				1
**Other		YES	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE			1
**Other		YES	TAMOXIFEN	EXEMESTANE					28
**Other		YES	TAMOXIFEN	EXEMESTANE	LETROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN	EXEMESTANE	1
**Other		YES	TAMOXIFEN	EXEMESTANE	TAMOXIFEN				4
**Other		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE					83
**Other		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE	ANASTROZOLE				6
**Other		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE	ANASTROZOLE	TAMOXIFEN	ANASTROZOLE		1
**Other		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE	EXEMESTANE				4
**Other		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE	EXEMESTANE	TAMOXIFEN			1
**Other		YES	TAMOXIFEN	LETROZOLE	TAMOXIFEN				9
Tamoxifen only	YES	YES	TAMOXIFEN						1088

### 3) Tabellen-3: Zusammenfassung der Folgetherapien

a) Prämenopausale Patientinnen, Kohorte 1, Datenschnitt 1.4.2021

	LY2835219-150		
	mg+EDT*a (N=553) n (%)	EDT*a (N=535) n (%)	Total (N=1088) n (%)
Surgical procedure	8 ( 1.4)	19 ( 3.6)	27 ( 2.5)
Radiotherapy	11 ( 2.0)	18 ( 3.4)	29 ( 2.7)
Systemic Therapy			
Overall	449 ( 81.2)	442 ( 82.6)	891 ( 81.9)
Chemo	18 ( 3.3)	22 ( 4.1)	40 ( 3.7)

CAPECITABINE	9 ( 1.6)	14 ( 2.6)	23 ( 2.1)
CARBOPLATIN	2 ( 0.4)	1 ( 0.2)	3 ( 0.3)
CISPLATIN	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	2 ( 0.2)
CYCLOPHOSPHAMIDE		3 ( 0.5)	2 ( 0.4) 5 ( 0.5)
DECITABINE	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)	1 ( 0.1)
DOCETAXEL	5 ( 0.9)	4 ( 0.7)	9 ( 0.8)
DOXORUBICIN	2 ( 0.4)	1 ( 0.2)	3 ( 0.3)
EPIRUBICIN	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
ERIBULIN	2 ( 0.4)	3 ( 0.6)	5 ( 0.5)
GEMCITABINE	4 ( 0.7)	2 ( 0.4)	6 ( 0.6)
PACLITAXEL	5 ( 0.9)	4 ( 0.7)	9 ( 0.8)
VINORELBINE	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)	1 ( 0.1)
Endocrine	437 (79.0)	431 (80.6)	868 (79.8)
ANASTROZOLE	14 ( 2.5)	14 ( 2.6)	28 ( 2.6)
EXEMESTANE	6 ( 1.1)	7 ( 1.3)	13 ( 1.2)
FULVESTRANT	8 ( 1.4)	11 ( 2.1)	19 ( 1.7)
GOSERELIN	74 (13.4)	73 (13.6)	147 (13.5)
LETROZOLE	19 ( 3.4)	42 ( 7.9)	61 ( 5.6)
LEUPRORELIN	24 ( 4.3)	35 ( 6.5)	59 ( 5.4)
TAMOXIFEN	409 (74.0)	384 (71.8)	793 (72.9)

LY2835219-150

mg+EDT*a	EDT*a	Total
(N=553)	(N=535)	(N=1088)
n (%)	n (%)	n (%)

TRIPTORELIN	1 ( 0.2)	2 ( 0.4)	3 ( 0.3)
Other	2 ( 0.4)	0 ( 0.0)	2 ( 0.2)
ETHANOL	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
PERTUZUMAB	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
Target	9 ( 1.6)	37 ( 6.9)	46 ( 4.2)
ABEMACICLIB	0 ( 0.0)	9 ( 1.7)	9 ( 0.8)
BEVACIZUMAB	1 ( 0.2)	3 ( 0.6)	4 ( 0.4)
OLAPARIB	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)	1 ( 0.1)
PALBOCICLIB	5 ( 0.9)	11 ( 2.1)	16 ( 1.5)
RIBOCICLIB	0 ( 0.0)	14 ( 2.6)	14 ( 1.3)
TALAZOPARIB	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	2 ( 0.2)
TRASTUZUMAB	2 ( 0.4)	0 ( 0.0)	2 ( 0.2)

\*a According to appropriate comparator by G-BA: Tamoxifen.

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects in the specified category;

Program Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/programs/primary/tfl/german\_dossier/t\_gbac1\_postmed.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/output/restricted/tfl/german\_dossier/t\_gba\_postmed\_prempt\_itcc1.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/csr3/data/analysis/shared/adam,

/lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/data/analysis/restricted/adamgba

b) Postmenopausale Patientinnen, Kohorte 1, Datenschnitt 1.4.2021

	LY2835219-150		
	mg+EDT*a (N=1284)	EDT*a (N=1264)	Total (N=2548)
	n (%)	n (%)	n (%)
<hr/>			
Surgical procedure	12 ( 0.9)	17 ( 1.3)	29 ( 1.1)
Radiotherapy	16 ( 1.2)	30 ( 2.4)	46 ( 1.8)
Systemic Therapy			
Overall	1043 ( 81.2)	1042 ( 82.4)	2085 ( 81.8)
Chemo	45 ( 3.5)	58 ( 4.6)	103 ( 4.0)
AZACITIDINE	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)
CAPECITABINE	17 ( 1.3)	21 ( 1.7)	38 ( 1.5)
CARBOPLATIN	7 ( 0.5)	10 ( 0.8)	17 ( 0.7)
CISPLATIN	3 ( 0.2)	4 ( 0.3)	7 ( 0.3)
CYCLOPHOSPHAMIDE		4 ( 0.3)	4 ( 0.3)
DOCETAXEL	1 ( 0.1)	7 ( 0.6)	8 ( 0.3)
DOXORUBICIN	2 ( 0.2)	3 ( 0.2)	5 ( 0.2)
EPIRUBICIN	0 ( 0.0)	2 ( 0.2)	2 ( 0.1)
ERIBULIN	10 ( 0.8)	2 ( 0.2)	12 ( 0.5)
FLUOROURACIL	1 ( 0.1)	4 ( 0.3)	5 ( 0.2)
GEMCITABINE	6 ( 0.5)	13 ( 1.0)	19 ( 0.7)
GIMERICIL;OTERICIL;TEGAFUR		1 ( 0.1)	3 ( 0.2)
METHOTREXATE	3 ( 0.2)	2 ( 0.2)	5 ( 0.2)
MITOMYCIN	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)	2 ( 0.1)
MITOXANTRONE	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)	2 ( 0.1)
NEDAPLATIN	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)	1 ( 0.0)
OXALIPLATIN	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)	1 ( 0.0)
PACLITAXEL	13 ( 1.0)	14 ( 1.1)	27 ( 1.1)
SACITUZUMAB GOVITECAN		1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
TEMOZOLOMIDE	0 ( 0.0)	2 ( 0.2)	2 ( 0.1)
	LY2835219-150		
	mg+EDT*a (N=1284)	EDT*a (N=1264)	Total (N=2548)
	n (%)	n (%)	n (%)
<hr/>			
TESETAXEL	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)	1 ( 0.0)
VINCISTINE	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)
VINORELBINE	2 ( 0.2)	7 ( 0.6)	9 ( 0.4)
Endocrine	1016 ( 79.1)	1008 ( 79.7)	2024 ( 79.4)
AMCENESTRANT	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)	1 ( 0.0)
ANASTROZOLE	340 ( 26.5)	334 ( 26.4)	674 ( 26.5)
EXEMESTANE	15 ( 1.2)	18 ( 1.4)	33 ( 1.3)
FULVESTRANT	17 ( 1.3)	48 ( 3.8)	65 ( 2.6)

GOSERELIN	11 ( 0.9)	16 ( 1.3)	27 ( 1.1)	
LETROZOLE	563 ( 43.8)	537 ( 42.5)	1100 ( 43.2)	
LEUPRORELIN	1 ( 0.1)	3 ( 0.2)	4 ( 0.2)	
TAMOXIFEN	104 ( 8.1)	109 ( 8.6)	213 ( 8.4)	
TOREMIFENE	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)	
TRIPTORELIN	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)	2 ( 0.1)	
Other	7 ( 0.5)	6 ( 0.5)	13 ( 0.5)	
ATEZOLIZUMAB	1 ( 0.1)	1 ( 0.1)	2 ( 0.1)	
DENDRITIC CELLS CYTOKINE INDUCED KILLER CELLS		1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)
DENOSUMAB	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)	
IMMUNOTHERAPY	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)	
IODINE (131 I)	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)	1 ( 0.0)	
PEMBROLIZUMAB	1 ( 0.1)	2 ( 0.2)	3 ( 0.1)	
PERTUZUMAB	2 ( 0.2)	2 ( 0.2)	4 ( 0.2)	
RITUXIMAB	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)	
ZOLEDRONIC ACID	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)	
Target	20 ( 1.6)	62 ( 4.9)	82 ( 3.2)	
ABEMACICLIB	1 ( 0.1)	11 ( 0.9)	12 ( 0.5)	
ALPELISIB	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)	2 ( 0.1)	

LY2835219-150

mg+EDT*a	EDT*a	Total
(N=1284)	(N=1264)	(N=2548)
n (%)	n (%)	n (%)

---

BEVACIZUMAB	3 ( 0.2)	5 ( 0.4)	8 ( 0.3)	
EVEROLIMUS	0 ( 0.0)	4 ( 0.3)	4 ( 0.2)	
OLAPARIB	1 ( 0.1)	1 ( 0.1)	2 ( 0.1)	
PALBOCICLIB	8 ( 0.6)	40 ( 3.2)	48 ( 1.9)	
RIBOCICLIB	3 ( 0.2)	5 ( 0.4)	8 ( 0.3)	
TRASTUZUMAB	3 ( 0.2)	3 ( 0.2)	6 ( 0.2)	
TRASTUZUMAB EMTANSINE		1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	1 ( 0.0)

\*a According to appropriate comparator by G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol or Exemestan in sequence after Tamoxifen.

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects in the specified category;

Program Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/programs/primary/tfl/german\_dossier/t\_gbac1\_postmed.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/output/restricted/tfl/german\_dossier/t\_gba\_postmed\_posmp\_itct1.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/csr3/data/analysis/shared/adam,

/lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/data/analysis/restricted/adamgba

c) Männer, Kohorte 1, Datenschnitt 1.4.2021

LY2835219-150  
 mg+EDT\*a    EDT\*a    Total  
 (N=10)    (N=9)    (N=19)  
 n (%)    n (%)    n (%)

---

Systemic Therapy			
Overall	7 (70.0)	7 (77.8)	14 (73.7)
Chemo	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
CAPECITABINE	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
Endocrine	6 (60.0)	7 (77.8)	13 (68.4)
FULVESTRANT	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.3)
TAMOXIFEN	6 (60.0)	6 (66.7)	12 (63.2)

---

\*a According to appropriate comparator by G-BA: Tamoxifen.

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects in the specified category;

Program Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/programs/primary/tfl/german\_dossier/t\_gbac1\_postmed.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/output/restricted/tfl/german\_dossier/t\_gba\_postmed\_men\_itc1.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/csr3/data/analysis/shared/adam,  
 /lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpcf/misc8/data/analysis/restricted/adamgba

#### 4) Tabelle-4: Sensitivitätsanalyse für die MMRM: Symptomatik und Lebensqualität: zensierte Follow-up-Visiten für Patienten mit Therapieabbruch

**Tabelle-4a: Sensitivitätsanalyse (Zensierung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch) - Ergebnisse für die Veränderung Gesundheitszustand, EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Kohorte 1 Population - Safety**

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
<b>Veränderung der EQ-5D VAS</b>																			
Prämenopausal	465 77,51 (14,97)	450 77,93 (15,63)	441 78,89 (16,20)	428 79,21 (16,19)	404 80,01 (14,58)	355 80,88 (15,33)	307 81,91 (14,22)	179 82,02 (15,23)	2,13 (0,47)	465 78,53 (15,38)	441 79,36 (14,58)	436 81,28 (14,15)	407 81,85 (13,88)	378 81,87 (15,28)	334 81,39 (15,68)	305 83,36 (12,61)	169 84,29 (13,05)	2,97 (0,47)	-0,85 [-2,15;0,46] 0,2038 -0,08 [-0,21;0,05]
Postmenopausal	1059 78,47 (16,14)	1007 76,91 (15,98)	980 78,60 (14,80)	928 78,81 (15,56)	890 78,55 (15,12)	794 78,97 (15,47)	704 80,50 (14,33)	379 80,16 (13,71)	-0,12 (0,32)	1080 78,54 (14,93)	1033 79,45 (15,03)	1021 80,29 (14,62)	945 80,05 (14,95)	901 80,45 (14,76)	792 80,43 (15,57)	695 81,98 (14,29)	378 80,62 (15,97)	1,48 (0,31)	-1,59 [-2,47;-0,72] 0,0004 -0,15 [-0,24;-0,07]
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung der EQ-5D VAS = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung der EQ-5D VAS haben; 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen; 6: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein. Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala																			

**Tabelle-4b: Sensitivitätsanalyse (Zensierung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch) - Ergebnisse für die Veränderung FACT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**  
**Kohorte 1 Population - Safety**

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
<b>Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)</b>																			
Prämenopausal	476 106,53 (17,03)	466 105,36 (18,24)	453 105,58 (19,43)	445 105,14 (19,33)	421 104,45 (19,23)	366 104,67 (20,19)	318 104,37 (19,95)	183 104,68 (18,35)	-1,31 (0,54)	471 105,83 (17,31)	457 106,35 (17,97)	445 107,64 (17,27)	417 108,33 (18,32)	382 109,14 (17,73)	342 107,88 (18,49)	311 108,14 (18,15)	171 108,16 (17,49)	1,56 (0,55)	-2,87 [-4,39;-1,35] 0,0002 -0,24 [-0,37;-0,11]
Postmenopausal	1072 108,47 (18,03)	1039 106,87 (18,78)	1006 107,24 (19,07)	950 106,67 (18,98)	907 106,60 (19,49)	806 105,94 (19,16)	727 106,97 (19,02)	393 106,09 (18,57)	-1,98 (0,37)	1098 107,74 (17,94)	1057 108,37 (17,93)	1039 108,35 (17,77)	973 108,23 (17,98)	931 108,40 (18,34)	820 108,12 (18,50)	721 108,00 (18,83)	388 107,33 (18,46)	0,23 (0,37)	-2,21 [-3,23;-1,19] <,0001 -0,18 [-0,27;-0,10]
<b>Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)</b>																			
Prämenopausal	477 83,46 (13,33)	467 81,68 (14,53)	454 81,74 (15,28)	447 81,70 (15,20)	423 81,43 (14,85)	368 81,65 (15,91)	319 81,92 (15,86)	184 82,23 (14,23)	-1,57 (0,44)	471 82,84 (13,81)	457 82,79 (14,28)	446 83,70 (13,83)	417 84,35 (14,58)	385 85,10 (13,99)	344 84,01 (14,67)	312 83,98 (14,41)	172 83,56 (14,32)	0,69 (0,44)	-2,26 [-3,48;-1,04] 0,0003 -0,24 [-0,36;-0,11]
Postmenopausal	1074 84,53 (14,25)	1043 82,28 (15,09)	1009 82,64 (15,13)	954 82,62 (14,91)	913 82,47 (15,21)	810 82,06 (15,16)	729 82,97 (15,08)	394 82,05 (15,05)	-2,22 (0,30)	1098 83,97 (14,20)	1059 84,04 (14,18)	1041 83,80 (14,16)	975 83,77 (14,26)	934 83,86 (14,46)	820 83,69 (14,69)	721 83,42 (14,70)	388 82,92 (14,37)	-0,49 (0,29)	-1,74 [-2,56;-0,92] <,0001 -0,18 [-0,26;-0,09]

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
Datenschnitt: 01.04.2021																			
Safety-Population																			
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACT Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT Score haben; 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen; 6: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein.																			
Abkürzungen: B: Baseline; BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; ET: Endokrine Therapie; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FWB: funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; PWB: körperliches Wohlbefinden; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SWB: soziales und familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index																			

**Tabelle-4c: Sensitivitätsanalyse (Zensierung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch) - Ergebnisse für die Veränderung FACT-ES aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Kohorte 1 Population - Safety**

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
<b>Veränderung des FACT-ES 19</b>																			
Prämenopausal	478 60,36 (9,50)	469 57,62 (10,50)	457 57,11 (11,26)	448 56,84 (11,51)	424 56,15 (11,72)	368 56,57 (12,04)	319 58,43 (10,98)	185 57,09 (11,27)	-3,15 (0,32)	472 59,90 (9,69)	457 58,77 (9,94)	449 58,99 (9,82)	418 58,81 (10,11)	387 58,14 (10,78)	342 57,85 (11,26)	312 58,67 (10,95)	172 58,74 (10,93)	-1,62 (0,33)	-1,53 [-2,44;-0,62] 0,0010 -0,22 [-0,34;-0,09]
Postmenopausal	1075 63,82 (8,52)	1044 61,47 (9,39)	1010 61,56 (9,68)	955 61,19 (9,67)	913 60,92 (9,81)	807 60,70 (9,97)	731 62,21 (9,33)	395 62,16 (9,08)	-2,34 (0,19)	1097 63,08 (8,90)	1059 62,39 (9,23)	1042 61,89 (9,41)	977 61,60 (9,48)	932 61,68 (9,46)	817 61,75 (9,53)	722 62,28 (9,49)	385 61,56 (9,30)	-1,40 (0,19)	-0,94 [-1,46;-0,42] 0,0004 -0,15 [-0,24;-0,07]
<b>Veränderung des ESS 18</b>																			
Prämenopausal	478 57,68 (8,86)	469 54,71 (9,89)	457 54,27 (10,62)	448 54,11 (10,77)	424 53,49 (11,00)	368 53,85 (11,23)	319 55,84 (10,20)	185 54,63 (10,58)	-3,19 (0,31)	472 57,25 (8,93)	457 56,08 (9,25)	449 56,31 (9,16)	418 56,14 (9,43)	387 55,41 (10,00)	342 55,24 (10,46)	312 55,92 (10,21)	172 56,09 (10,15)	-1,66 (0,31)	-1,53 [-2,39;-0,67] 0,0005 -0,23 [-0,35;-0,10]
Postmenopausal	1075 61,17 (7,83)	1044 58,80 (8,71)	1010 58,91 (8,99)	955 58,64 (9,01)	913 58,44 (9,11)	807 58,30 (9,27)	731 59,80 (8,59)	395 59,95 (8,38)	-2,17 (0,18)	1097 60,56 (8,22)	1059 60,02 (8,51)	1042 59,60 (8,68)	977 59,41 (8,76)	932 59,45 (8,72)	817 59,49 (8,80)	722 59,91 (8,72)	385 59,22 (8,61)	-1,14 (0,17)	-1,03 [-1,52;-0,54] <,0001 -0,18 [-0,26;-0,09]

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACT-ES Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-ES Score haben; 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen; 6: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein. Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; ESS: Endocrine symptom scale; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy - Endokrine Symptome; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler																			

**Tabelle-4d: Sensitivitätsanalyse (Zensierung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch) - Ergebnisse für die Veränderung FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Kohorte 1 Population - Safety**

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
<b>Veränderung des FACIT-Fatigue</b>																			
Prämenopausal	464 40,38 (9,16)	447 38,90 (9,80)	438 39,34 (10,01)	427 39,45 (9,69)	399 39,20 (10,05)	353 39,44 (10,68)	305 41,00 (9,71)	174 40,67 (9,40)	-0,73 (0,28)	461 40,35 (8,85)	441 40,68 (9,09)	425 41,77 (8,28)	403 41,57 (8,91)	378 41,98 (8,71)	337 41,28 (9,43)	302 42,43 (8,64)	170 41,88 (8,30)	0,94 (0,28)	-1,67 [-2,45;-0,89] <,0001 -0,28 [-0,41;-0,15]
Postmenopausal	1042 40,31 (9,28)	990 38,32 (9,85)	957 39,07 (9,64)	889 39,33 (9,37)	858 39,05 (9,65)	761 39,54 (9,31)	685 40,59 (8,97)	380 40,80 (8,80)	-1,13 (0,19)	1065 39,55 (9,60)	1001 40,19 (9,13)	988 40,07 (9,33)	925 40,35 (8,96)	880 40,60 (9,13)	776 40,78 (9,18)	686 41,03 (9,10)	366 40,64 (9,38)	0,63 (0,19)	-1,75 [-2,29;-1,22] <,0001 -0,28 [-0,37;-0,20]
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACIT-Fatigue Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACIT-Fatigue Score haben; 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen; 6: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein. Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler																			

**5) MMRM: Symptomatik und Lebensqualität: Schätzer mit erfolgter Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite)**

**Tabelle-5a: Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch der zeitlich entsprechenden Visite) - Ergebnisse für die Veränderung Gesundheitszustand, EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Kohorte 1 Population - Safety**

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
<b>Veränderung der EQ-5D VAS</b>																			
Prämenopausal	478 77,47 (15,05)	462 77,81 (15,65)	446 78,96 (16,15)	436 78,94 (16,25)	411 79,91 (14,42)	363 80,81 (15,24)	313 81,62 (14,36)	181 81,97 (15,18)	1,92 (0,47)	471 78,50 (15,39)	447 79,16 (14,67)	439 81,18 (14,19)	418 81,37 (14,40)	394 81,16 (16,19)	346 81,14 (15,75)	307 83,31 (12,59)	171 84,12 (13,11)	2,51 (0,48)	-0,59 [-1,91;0,73] 0,3803 -0,06 [-0,18;0,07]
Postmenopausal	1090 78,16 (16,34)	1034 76,78 (16,03)	999 78,39 (15,02)	958 78,70 (15,71)	914 78,42 (15,15)	804 78,64 (15,79)	708 80,50 (14,29)	383 79,96 (13,86)	-0,21 (0,31)	1092 78,53 (14,92)	1041 79,39 (15,02)	1036 80,20 (14,70)	975 79,86 (15,02)	928 80,06 (15,17)	808 80,30 (15,57)	704 81,92 (14,30)	383 80,64 (15,88)	1,25 (0,31)	-1,46 [-2,33;-0,59] 0,0010 -0,14 [-0,23;-0,06]
Datenschnitt: 01.04.2021																			
Safety-Population																			
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung der EQ-5D VAS = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung der EQ-5D VAS haben; 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen; 6: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein.																			
Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala																			

**Tabelle-5b: Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch der zeitlich entsprechenden Visite) - Ergebnisse für die Veränderung FACT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Kohorte 1 Population - Safety**

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
<b>Veränderung des FACT-B (Gesamtscore)</b>																			
Prämenopausal	489 106,47 (17,11)	478 105,19 (18,11)	458 105,57 (19,37)	453 104,95 (19,17)	428 104,35 (19,30)	374 104,49 (20,26)	324 103,94 (20,37)	184 104,63 (18,32)	-1,53 (0,54)	477 105,86 (17,26)	463 106,17 (17,99)	448 107,52 (17,37)	427 108,06 (18,45)	397 108,40 (18,33)	354 107,51 (18,61)	314 108,06 (18,09)	173 108,02 (17,45)	1,13 (0,55)	-2,67 [-4,18;-1,15] 0,0006 -0,22 [-0,35;-0,10]
Postmenopausal	1105 108,31 (18,20)	1068 106,77 (18,94)	1026 107,16 (19,01)	979 106,60 (18,91)	933 106,53 (19,47)	818 105,66 (19,30)	732 106,95 (19,01)	397 105,87 (18,68)	-2,08 (0,37)	1110 107,72 (17,91)	1065 108,32 (17,96)	1056 108,24 (17,79)	1004 107,96 (18,13)	957 108,06 (18,62)	837 107,99 (18,52)	730 107,98 (18,80)	393 107,21 (18,39)	-0,10 (0,37)	-1,98 [-3,00;-0,96] 0,0001 -0,16 [-0,25;-0,08]
<b>Veränderung des FACT-G (Gesamtscore)</b>																			
Prämenopausal	490 83,37 (13,41)	479 81,56 (14,44)	459 81,73 (15,25)	455 81,54 (15,11)	430 81,35 (14,92)	376 81,50 (16,01)	325 81,56 (16,20)	185 82,19 (14,20)	-1,70 (0,44)	477 82,84 (13,77)	463 82,60 (14,35)	449 83,60 (13,94)	427 84,06 (14,70)	400 84,47 (14,56)	356 83,71 (14,77)	315 83,90 (14,37)	174 83,47 (14,27)	0,32 (0,44)	-2,02 [-3,24;-0,80] 0,0012 -0,21 [-0,33;-0,08]
Postmenopausal	1107 84,38 (14,38)	1072 82,20 (15,20)	1029 82,59 (15,14)	983 82,57 (14,89)	939 82,41 (15,22)	822 81,82 (15,30)	734 82,95 (15,09)	398 81,91 (15,12)	-2,29 (0,30)	1110 83,96 (14,16)	1067 83,99 (14,19)	1058 83,72 (14,18)	1006 83,55 (14,41)	960 83,58 (14,72)	837 83,56 (14,73)	730 83,41 (14,68)	393 82,80 (14,32)	-0,75 (0,29)	-1,54 [-2,35;-0,72] 0,0002 -0,16 [-0,24;-0,07]

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>	
	B	M3	M6	M12	M18	M24	T30 FUP <sup>2</sup>	M6 FUP <sup>3</sup>	PB	B	M3	M6	M12	M18	M24	T30 FUP <sup>2</sup>	M6 FUP <sup>3</sup>	PB	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)			
Datenschnitt: 01.04.2021																				
Safety-Population																				
1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACT Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT Score haben; 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen; 6: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein.																				
Abkürzungen: B: Baseline; BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; ET: Endokrine Therapie; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FWB: funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; PWB: körperliches Wohlbefinden; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SWB: soziales und familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index																				

**Tabelle-5c: Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch der zeitlich entsprechenden Visite) - Ergebnisse für die Veränderung FACT-ES aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Kohorte 1 Population - Safety**

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>	
	B	M3	M6	M12	M18	M24	T30 FUP <sup>2</sup>	M6 FUP <sup>3</sup>	PB	B	M3	M6	M12	M18	M24	T30 FUP <sup>2</sup>	M6 FUP <sup>3</sup>	PB	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)			
<b>Veränderung des FACT-ES 19</b>																				
Prämenopausal	491 60,32 (9,59)	481 57,70 (10,41)	462 57,11 (11,26)	456 56,81 (11,45)	431 56,28 (11,67)	376 56,65 (12,01)	325 58,35 (10,97)	187 57,12 (11,22)	-3,07 (0,32)	478 59,84 (9,76)	463 58,71 (9,98)	452 58,94 (9,82)	429 58,79 (10,10)	402 58,03 (10,88)	354 57,81 (11,25)	315 58,66 (10,93)	174 58,74 (10,93)	-1,59 (0,32)	-1,47 [-2,37;-0,58] 0,0012 -0,21 [-0,33;-0,08]	

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N MW (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N MW (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
Postmenopausal	1107 63,70 (8,67)	1072 61,44 (9,49)	1030 61,60 (9,63)	986 61,17 (9,64)	939 60,97 (9,77)	819 60,67 (9,95)	736 62,25 (9,31)	399 62,12 (9,05)	-2,27 (0,19)	1109 63,09 (8,87)	1067 62,41 (9,21)	1059 61,89 (9,38)	1009 61,57 (9,44)	958 61,60 (9,47)	834 61,81 (9,50)	731 62,28 (9,47)	390 61,61 (9,28)	-1,39 (0,18)	-0,88 [-1,40;-0,37] 0,0008 -0,14 [-0,23;-0,06]
<b>Veränderung des ESS 18</b>																			
Prämenopausal	491 57,65 (8,95)	481 54,79 (9,81)	462 54,28 (10,63)	456 54,11 (10,71)	431 53,61 (10,95)	376 53,93 (11,21)	325 55,77 (10,19)	187 54,68 (10,54)	-3,09 (0,30)	478 57,20 (9,01)	463 56,04 (9,28)	452 56,27 (9,18)	429 56,12 (9,42)	402 55,32 (10,09)	354 55,19 (10,44)	315 55,92 (10,20)	174 56,09 (10,15)	-1,63 (0,31)	-1,46 [-2,31;-0,62] 0,0007 -0,22 [-0,34;-0,09]
Postmenopausal	1107 61,07 (7,98)	1072 58,77 (8,79)	1030 58,95 (8,95)	986 58,65 (8,98)	939 58,49 (9,06)	819 58,28 (9,25)	736 59,83 (8,58)	399 59,90 (8,35)	-2,10 (0,17)	1109 60,58 (8,20)	1067 60,04 (8,49)	1059 59,60 (8,67)	1009 59,37 (8,73)	958 59,37 (8,73)	834 59,54 (8,77)	731 59,92 (8,70)	390 59,26 (8,59)	-1,14 (0,17)	-0,97 [-1,44;-0,49] <,0001 -0,17 [-0,25;-0,09]
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACT-ES Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACT-ES Score haben; 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen; 6: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein. Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; ESS: Endocrine symptom scale; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy - Endokrine Symptome; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler																			

**Tabelle-5d: Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patienten mit Therapieabbruch der zeitlich entsprechenden Visite) - Ergebnisse für die Veränderung FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Kohorte 1 Population - Safety**

Zeitpunkt	Abemaciclib+ET <sup>1</sup>									ET <sup>1</sup>									Abemaciclib+ET vs. ET <sup>1</sup>
	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N (SD)	PB LSM (SE)	B N MW (SD)	M3 N MW (SD)	M6 N MW (SD)	M12 N MW (SD)	M18 N MW (SD)	M24 N MW (SD)	T30 FUP <sup>2</sup> N (SD)	M6 FUP <sup>3</sup> N (SD)	PB LSM (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert <sup>4</sup> Hedges'g [95% KI]
<b>Veränderung des FACIT-Fatigue</b>																			
Prämenopausal	476 40,35 (9,18)	458 38,85 (9,75)	443 39,34 (10,01)	435 39,38 (9,66)	405 39,21 (10,03)	361 39,34 (10,74)	310 40,80 (9,86)	176 40,67 (9,36)	-0,86 (0,28)	467 40,33 (8,84)	447 40,55 (9,25)	428 41,72 (8,37)	413 41,49 (8,92)	392 41,68 (8,96)	348 41,18 (9,41)	305 42,44 (8,61)	172 41,83 (8,33)	0,75 (0,28)	-1,60 [-2,39;-0,82] <,0001 -0,26 [-0,39;-0,13]
Postmenopausal	1075 40,22 (9,39)	1018 38,30 (9,90)	977 38,98 (9,70)	920 39,27 (9,41)	882 38,98 (9,65)	771 39,42 (9,42)	690 40,58 (8,95)	384 40,70 (8,91)	-1,16 (0,19)	1077 39,54 (9,58)	1009 40,15 (9,14)	1004 40,01 (9,40)	956 40,19 (9,10)	906 40,37 (9,36)	792 40,70 (9,26)	694 41,00 (9,11)	371 40,65 (9,38)	0,47 (0,19)	-1,63 [-2,16;-1,10] <,0001 -0,26 [-0,34;-0,17]
Datenschnitt: 01.04.2021 Safety-Population 1: gemäß ZVT des G-BA: Prämenopausal: Tamoxifen; Postmenopausal: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; Männer: Tamoxifen; 2: 30 Tage Follow-up; 3: 6 Monate Follow-up; 4: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des FACIT-Fatigue Score = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des FACIT-Fatigue Score haben; 5: Visite wurde nicht in die Analyse einbezogen, da für weniger als 25% der Patienten Postbaseline-Werte vorlagen; 6: auf einen statistischen Test wurde aufgrund der geringen Patienten und Ereigniszahl verzichtet, dieses schließt den Verzicht auf die Darstellung der Postbaseline-Werte ein. Abkürzungen: B: Baseline; ET: Endokrine Therapie; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; M: Monat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Werten in der jeweiligen Visite; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PB: Post-Baseline; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler																			

## 6) Übersichtstabellen MMRM

Tabelle 6a Übersicht der Ergebnisse der MMRM-Analysen für Symptomatik und Lebensqualität: Dossier (Modul 4A) und Anhang Tabellen 4 und 5 der Stellungnahme für Prämenopausale Patienten

Endpunkt	Effektschätzer aus Dossier (Modul 4A) Hedges'g [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ET vs. ET	Effektschätzer Sensitivitätsanalyse Hedges'g [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ET vs. ET	Effektschätzer Zuweisung der F/U-Beobachtungen Hedges'g [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ET vs. ET
<b>Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand</b>			
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,05 [-0,18;0,07], 0,4082 <sup>3</sup>	Hedges'g: -0,08 [-0,21;0,05] 0,2038 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,06 [-0,18;0,07] 0,3803 <sup>1</sup>
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,27 [-0,40;-0,14], <0,0001 <sup>3</sup>	Hedges'g: -0,28 [-0,41;-0,15] <,0001 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,26 [-0,39;-0,13] <,0001 <sup>1</sup>
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09], 0,0008 <sup>3</sup>	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09] 0,0010 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,21 [-0,33; -0,08] 0,0012 <sup>1</sup>
ESS 18	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10], 0,0004 <sup>3</sup>	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10] 0,0005 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09] 0,0007 <sup>1</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10], 0,0005 <sup>3</sup>	Hedges'g: -0,24 [-0,37;-0,11] 0,0002 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,22 [-0,35; -0,10] 0,0006 <sup>1</sup>
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09], 0,0008 <sup>3</sup>	Hedges'g: -0,24 [-0,36;-0,11] 0,0003 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,21 [-0,33;-0,08] 0,0012 <sup>1</sup>
1: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des patientenberichteten Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite.			

Tabelle 6b Übersicht der Ergebnisse der MMRM-Analysen für Symptomatik und Lebensqualität: Dossier (Modul 4A) und Anhang Tabellen 4 und 5 der Stellungnahme für Postmenopausale Patientinnen:

Endpunkt	Effektschätzer aus Dossier (Modul 4A) Hedges'g [95%-KI], p-Wert	Effektschätzer Sensitivitätsanalyse Hedges'g [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+ET vs. ET	Effektschätzer Zuweisung der F/U-Beobachtungen Hedges'g [95%-KI], p-Wert
----------	--	---	--

	Abemaciclib+ET vs. ET		Abemaciclib+ET vs. ET
<b>Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand</b>			
<b>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</b>	Hedges'g: -0,14 [-0,23;-0,06], 0,0008 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,15 [-0,24;-0,07] 0,0004 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,14 [-0,23; -0,06] 0,0010 <sup>1</sup>
<b>Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue</b>	Hedges'g: -0,27 [-0,35;-0,18], <0,0001 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,28 [-0,37;-0,20] <,0001 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,26 [-0,34; -0,17] <,0001 <sup>1</sup>
<b>FACT-ES 19</b>	Hedges'g: -0,15 [-0,23;-0,07], 0,0004 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,15 [-0,24;-0,07] 0,0004 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,14 [-0,23; -0,06] 0,0008 <sup>1</sup>
<b>ESS 18</b>	Hedges'g: -0,18 [-0,26;-0,10], <0,0001 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,18 [-0,26;-0,09] <,0001 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,17 [-0,25; -0,09] <,0001 <sup>1</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>FACT-B (Gesamtscore)</b>	Hedges'g: -0,16 [-0,25;-0,08], 0,0001 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,18 [-0,27;-0,10] <,0001 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,16 [-0,25;-0,08] 0,0001 <sup>1</sup>
<b>FACT-G (Gesamtscore)</b>	Hedges'g: -0,16 [-0,24;-0,08], 0,00023 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,18 [-0,26;-0,09] <,0001 <sup>1</sup>	Hedges'g: -0,16 [-0,24;-0,07] 0,0002 <sup>1</sup>
1: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM-Modell: Veränderung des patientenberichteten Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite.			

**7) Tabellen-7: Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm).**

a) Prämenopausale Patientinnen, Kohorte 1, Datenschnitt 1.4.2021

System Organ Class / Preferred Term	LY2835219-150mg+EDT*a (N=553) n (%)	EDT*a (N=535) n (%)
Subjects Discontinued Abemaciclib or All Treatments due to AE	69 ( 12.5)	6 ( 1.1)
Gastrointestinal disorders	25 ( 4.5)	0 ( 0.0)
Diarrhoea	20 ( 3.6)	0 ( 0.0)
Abdominal pain	2 ( 0.4)	0 ( 0.0)
Colitis ulcerative	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Haemorrhoids	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)

Nausea	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Vomiting	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Blood and lymphatic system disorders		9 ( 1.6)	0 ( 0.0)
Neutropenia	4 ( 0.7)	0 ( 0.0)	
Leukopenia	3 ( 0.5)	0 ( 0.0)	
Anaemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Lymphopenia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Investigations	7 ( 1.3)	0 ( 0.0)	
Alanine aminotransferase increased		4 ( 0.7)	0 ( 0.0)
Aspartate aminotransferase increased		3 ( 0.5)	0 ( 0.0)
Blood creatinine increased	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
General disorders and administration site conditions		6 ( 1.1)	0 ( 0.0)
Fatigue	4 ( 0.7)	0 ( 0.0)	
Face oedema	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Oedema peripheral	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		6 ( 1.1)	0 ( 0.0)

System Organ Class /Preferred Term	LY2835219-150mg+EDT*a (N=553) n (%)	EDT*a (N=535) n (%)
Interstitial lung disease	2 ( 0.4)	0 ( 0.0)
Pulmonary embolism	2 ( 0.4)	0 ( 0.0)
Dyspnoea	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pneumonitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Psychiatric disorders	4 ( 0.7)	2 ( 0.4)
Anxiety	2 ( 0.4)	0 ( 0.0)
Depression	2 ( 0.4)	1 ( 0.2)
Mood swings	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 ( 0.7)	0 ( 0.0)
Eczema	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Lichen planopilaris	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pruritus	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Psoriasis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Infections and infestations	2 ( 0.4)	0 ( 0.0)
Infection	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Soft tissue infection	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Eye disorders	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Dry eye	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hepatobiliary disorders	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hepatic steatosis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Immune system disorders	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hypersensitivity	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)

System Organ Class /Preferred Term	LY2835219-150mg+EDT*a (N=553) n (%)	EDT*a (N=535) n (%)
Exposure during pregnancy	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)

Metabolism and nutrition disorders		1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Diabetes mellitus	1 ( 0.2)		0 ( 0.0)
Nervous system disorders	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)
Cerebral venous thrombosis	1 ( 0.2)		0 ( 0.0)
Dizziness	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)	
Reproductive system and breast disorders		1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Vulvovaginal pruritus	1 ( 0.2)		0 ( 0.0)
Vascular disorders	1 ( 0.2)		1 ( 0.2)
Hot flush	1 ( 0.2)		0 ( 0.0)
Jugular vein thrombosis	0 ( 0.0)		1 ( 0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Arthralgia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)	
Surgical and medical procedures		0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Skin neoplasm excision		0 ( 0.0)	1 ( 0.2)

\*a According to appropriate comparator by G-BA: Tamoxifen.

Abbreviations: N = number of subjects in safety population;

n = number of subjects in the specified category; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event;

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;

MedDRA Version 24.0; CTCAE Version V4

## b) Postmenopausale Patientinnen, Kohorte 1, Datenschnitt 1.4.2021

System Organ Class /Preferred Term	LY2835219-150mg+EDT*a (N=1283) n (%)	EDT*a (N=1265) n (%)
Subjects Discontinued Abemaciclib or All Treatments due to AE		282 ( 22.0)    14 ( 1.1)
Gastrointestinal disorders	123 ( 9.6)	0 ( 0.0)
Diarrhoea	87 ( 6.8)	0 ( 0.0)
Abdominal pain	14 ( 1.1)	0 ( 0.0)
Nausea	8 ( 0.6)	0 ( 0.0)
Vomiting	4 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Dyspepsia	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Colitis ischaemic	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Constipation	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Dry mouth	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Eructation	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Gastritis	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Haemorrhoids	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Intestinal obstruction	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)

Mesenteric artery thrombosis	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
General disorders and administration site conditions	37 ( 2.9)	1 ( 0.1)
Fatigue	33 ( 2.6)	0 ( 0.0)
General physical health deterioration	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Malaise	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Oedema	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Oedema peripheral	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Death	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
	LY2835219-150mg+EDT*a	EDT*a
System Organ Class	(N=1283)	(N=1265)
/Preferred Term	n (%)	n (%)
<hr/>		
Blood and lymphatic system disorders	21 ( 1.6)	0 ( 0.0)
Neutropenia	11 ( 0.9)	0 ( 0.0)
Leukopenia	4 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Thrombocytopenia	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Anaemia	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Bone marrow oedema	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Febrile neutropenia	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Immune thrombocytopenia	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Investigations	20 ( 1.6)	0 ( 0.0)
Alanine aminotransferase increased	8 ( 0.6)	0 ( 0.0)
Blood creatinine increased	6 ( 0.5)	0 ( 0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	4 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 ( 1.3)	2 ( 0.2)
Pneumonitis	8 ( 0.6)	0 ( 0.0)
Cough	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Dyspnoea	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Hypoxia	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Interstitial lung disease	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Laryngeal hypertrophy	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Organising pneumonia	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Pulmonary embolism	1 ( 0.1)	1 ( 0.1)
	LY2835219-150mg+EDT*a	EDT*a
System Organ Class	(N=1283)	(N=1265)
/Preferred Term	n (%)	n (%)
<hr/>		
Pleural effusion	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
Infections and infestations	14 ( 1.1)	4 ( 0.3)
Gastroenteritis	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pneumonia	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Urinary tract infection	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
COVID-19	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
COVID-19 pneumonia	1 ( 0.1)	1 ( 0.1)
Herpes zoster	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Mycobacterial infection	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Oesophageal infection	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Pneumonia streptococcal	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)

Tooth infection	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Upper respiratory tract infection	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Bacterial vaginosis	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
Septic shock	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
Urosepsis	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
Psychiatric disorders	9 ( 0.7)	2 ( 0.2)
Depression	3 ( 0.2)	1 ( 0.1)
Insomnia	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Anxiety	1 ( 0.1)	1 ( 0.1)
Confusional state	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Delirium	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Mixed anxiety and depressive disorder	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)

System Organ Class /Preferred Term	LY2835219-150mg+EDT*a (N=1283) n (%)	EDT*a (N=1265) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 ( 0.6)	0 ( 0.0)
Alopecia	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rash	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Dermatitis acneiform	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Dry skin	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Skin reaction	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Skin ulcer	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Vascular disorders	8 ( 0.6)	1 ( 0.1)
Deep vein thrombosis	4 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Hot flush	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Lymphoedema	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Peripheral artery occlusion	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Subclavian vein thrombosis	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Hypertension	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
Cardiac disorders	6 ( 0.5)	0 ( 0.0)
Cardiac failure	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cardiac arrest	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Pericardial effusion	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Sinus tachycardia	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Ventricular fibrillation	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Nervous system disorders	6 ( 0.5)	2 ( 0.2)
Basilar artery thrombosis	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Cerebral haemorrhage	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
System Organ Class /Preferred Term	LY2835219-150mg+EDT*a (N=1283) n (%)	EDT*a (N=1265) n (%)
Cerebral infarction	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Cerebrovascular accident	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Memory impairment	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Neuropathy	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Dementia	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)
Dizziness	0 ( 0.0)	1 ( 0.1)

Hepatobiliary disorders	4 ( 0.3)	0 ( 0.0)	
Hepatic cirrhosis	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Drug-induced liver injury	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	
Hepatic function abnormal	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	
Metabolism and nutrition disorders	3 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Decreased appetite	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Hyperglycaemia	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		3 ( 0.2)	2 ( 0.2)
Pain in extremity	2 ( 0.2)	0 ( 0.0)	
Bone pain	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	
Arthralgia	0 ( 0.0)	2 ( 0.2)	
Eye disorders	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	
Uveitis	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		1 ( 0.1)	0 ( 0.0)
Meningioma benign	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	
Surgical and medical procedures	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	
Breast reconstruction	1 ( 0.1)	0 ( 0.0)	

\*a According to appropriate comparator by G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol or Exemestan in sequence after Tamoxifen.

Abbreviations: N = number of subjects in safety population;

n = number of subjects in the specified category; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event;

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;

MedDRA Version 24.0; CTCAE Version V4

### c) Männer, Kohorte 1, Datenschnitt 1.4.2021

System Organ Class /Preferred Term	LY2835219-150mg+EDT*a (N=10) n (%)	EDT*a (N=9) n (%)	
Subjects Discontinued Abemaciclib or All Treatments due to AE		2 ( 20.0)	0 ( 0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		2 ( 20.0)	0 ( 0.0)
Pneumonitis	1 ( 10.0)	0 ( 0.0)	
Pulmonary embolism	1 ( 10.0)	0 ( 0.0)	

\*a According to appropriate comparator by G-BA: Tamoxifen.

Abbreviations: N = number of subjects in safety population;

n = number of subjects in the specified category; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event;

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;

MedDRA Version 24.0; CTCAE Version V4

## 5.2 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	08.August 2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib / Verzenios_2022-05-01-D-811
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. August 2022 wurde auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib (Verzenio®), der in Kombination mit einer endokrinen Therapie „für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko“ zugelassen ist, veröffentlicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) leitet in seinem Nutzendossier auf Basis der offenen, randomisierten kontrollierten Studie MONARCH-E, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe verglichen wird, für prämenopausale Patientinnen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für postmenopausale Patientinnen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Ein Zusatznutzen bei Männern sei formal nicht belegt.</p> <p>Patienten mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs haben ein hohes Rezidivrisiko, woraus sich die Notwendigkeit der Erweiterung der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten ergibt. Ziel sollte hierbei sein, das Rezidivrisiko zu reduzieren, die Zeiträume bis zum Rezidiv zu verlängern und den Übergang in ein metastasiertes, nicht-kuratives Stadium zu verhindern bzw. zu reduzieren. Die meisten Rezidive treten dabei innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn der adjuvanten Therapie auf, insbesondere in den ersten 2-3 Jahren nach Diagnose.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen mit einer endokrinen Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe zeigte für den primären Endpunkt, das invasiv-krankheitsfreie Überleben (Rezidive), sowohl für prämenopausale als auch für postmenopausale Frauen einen deutlichen Vorteil.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind unter Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen mit einer endokrinen Standardtherapie häufiger aufgetreten, woraus der pU für diesen Endpunkt einen Hinweis auf geringeren Nutzen in prä- und postmenopausalen Frauen ableitet.</p> <p>Das IQWiG erkennt in seiner Nutzenbewertung für den Endpunkt Rezidive einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei prämenopausalen Frauen an, stellt für die Gesamtrate an schweren UEs und SUEs wie auch für spezifische schwere UE jedoch einen Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib, teilweise mit erheblichem Ausmaß, fest, ebenso einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes bei spezifischen UEs und Therapieabbruchs wegen UEs. In der Gesamtschau ergibt sich daher nach Ansicht des IQWiG für prämenopausale Patientinnen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie verglichen mit endokriner Therapie.</p> <p>Für postmenopausale Frauen erkennt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei schwerwiegenden/schweren Symptomen für den Endpunkt Rezidive sowie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei nicht schwerwiegenden/nicht schweren Nebenwirkungen für 1 spezifisches UE an. Demgegenüber</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>steht ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib für die Gesamtrate der schwerwiegenden und schweren UEs sowie spezifischen schweren UEs, teilweise mit erheblichem Ausmaß. Zusammenfassend sieht das IQWiG für postmenopausale Patientinnen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie allein, da die negativen Effekte die positiven infrage stellten.</p> <p>Für den Endpunkt Rezidive sieht das IQWiG die mediane Beobachtungszeit in der Studie von 28 Monaten als zu kurz an, um eine sichere Aussage über das Auftreten von Rezidiven nach dem Ende der maximal 24-monatigen Behandlung mit Abemaciclib machen zu können. Daher wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diesen Endpunkt vom IQWiG als Anhaltspunkt eingestuft.</p>	
<p>Stellungnahme Sanofi:</p> <p>1) Für beide Komponenten des primären Endpunkts Rezidive (Redizivrate und krankheitsfreies Überleben) wurden statistisch signifikante Vorteile für prä- und postmenopausale Frauen nachgewiesen. Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit bzw. Aussagesicherheit des Zusatznutzens bezüglich dieses Endpunkts von „Hinweis“ auf „Anhaltspunkt“ aufgrund einer laut IQWiG</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie MONARCH-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen als hoch eingestuft, da ein bedeutsamer Anteil (14,3 %) der prämenopausalen Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschätzten zu kurzen Beobachtungsdauer von ca. 28 Monaten erscheint aus Sicht von Sanofi nicht angemessen. Die Beobachtungs- und Behandlungsdauern sind in beiden Studienarmen gleich lang, weshalb etwaige Unsicherheiten in beiden Armen gleich sind und sich somit ausgleichen. Nach Einschätzung von Sanofi ist daher die Beobachtungszeit von 28 Monaten ausreichend, um einen Effekt mit ausreichender Aussagesicherheit festzustellen. Die Patienten in dem vorliegenden Anwendungsgebiet haben ein hohes Rezidivrisiko, weshalb dieser Endpunkt für Patienten besonders relevant ist. Insofern befürwortet Sanofi es, die Aussagesicherheit der in der Analyse gezeigten Effekte für eine mediane Beobachtungsdauer von 28 Monaten als „Hinweis“ für einen Zusatznutzen einzustufen.</p> <p>2) Die Herabstufung des Zusatznutzens in der Gesamtheit zu einem „geringen Zusatznutzen“ für prämenopausale und „keinem Zusatznutzen“ für postmenopausale Frauen ist aus Sicht von Sanofi in diesem Umfang unangemessen. Die Verhinderung von Rezidiven, die in beiden Patientengruppen mit einem statistisch signifikanten Vorteil von erheblichem bzw. beträchtlichem Ausmaß gezeigt werden konnte, ist für Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko das wichtigste Behandlungsergebnis. Diese Tatsache wird mit einer Saldierung der gegenläufigen Effekte von Rezidiven und Nebenwirkungen mit der vom IQWiG vorgenommenen gleich starken Gewichtung nicht ausreichend berücksichtigt und der Bedeutung der gezeigten Effekte für den Endpunkt Rezidive in der Hochrisikopopulation somit aus Sicht von Sanofi nicht genug Rechnung getragen.</p>	<p>wurde nicht in die Analysen eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat.</p> <p>Zudem ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage stellen. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert ist, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird insgesamt festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko nicht belegt ist.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis

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 Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

### 5.3 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	10. August 2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®)
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Abemaciclib (Verzenio<sup>®</sup>) ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Am 01. August 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung veröffentlicht.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hält mit Ribociclib (Kisqali<sup>®</sup>) ebenfalls eine Zulassung für einen CDK4/6-Inhibitor in der Indikation Brustkrebs und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Folgenden zur Nutzenbewertung von Abemaciclib Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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)
IQWiG Bewertung S. 3 [1]	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA legt für die Therapiesituation der prämenopausalen Frauen allein Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest [1].</p> <p>Novartis ist der Meinung, dass zusätzlich zu Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) auch Aromataseinhibitoren unter Ausschaltung der Ovarialfunktion gleichermaßen als zVT für prämenopausale Patientinnen zu benennen sind, wie im Folgenden begründet wird:</p> <p>In der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) vom März 2022 [2] wurden patientenindividuelle Datensätze von 7030 prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs aus vier randomisierten Studien (ASCSG XII, SOFT, TEXT und HOBOE) ausgewertet. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob prämenopausale Frauen von einer Behandlung mit Aromataseinhibitoren unter Ausschaltung der Ovarialfunktion im Vergleich zu einer Behandlung mit Tamoxifen mit ovarieller Suppression profitieren. Es wurde ein signifikant reduziertes Auftreten von Fernmetastasen nach 10 Jahren in der Aromataseinhibitor-Gruppe im Vergleich zur Tamoxifen-Gruppe</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p><i>Prämenopausale Frauen</i></p> <p>In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prä-menopausalen Frauen ist Tamoxifen der Standard. Für eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion geht aus der vorliegenden Evidenz auf Basis von Metaanalysen kein eindeutiger zusätzlicher therapeutischer Nutzen hervor. Allerdings wird in den Leitlinien eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion für die Gruppe der Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko empfohlen. Diese Empfehlung erfolgt in den Leitlinien mit geringer Empfehlungsstärke, ist jedoch einhellig. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.</p> <p>Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin - ein GnRH-Analogon – in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Allerdings hat diese</p>

Stellungnehmer: Novartis

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>festgestellt (RR 0.83, 95% CI 0.71-0.97, p=0.018). Eine Subgruppenanalyse nach Nodalstatus als prognostischer Marker (N0, N1-3, N4+, unknown) zeigte einen signifikanten Vorteil von Aromataseinhibitoren bei N0 (RR 0,49, 95% CI 0,32-0,73) und N1-3 (RR 0,56, 95% CI 0,38-0,83) in Bezug auf jegliche Rezidive (Suppl. Appendix, Seite 7). In Bezug auf Fernmetastasen zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Aromataseinhibitoren bei N1-3 (RR 0,68, 95% CI 0,48-0,96) sowie ein Trend zugunsten von Aromataseinhibitoren bei N0 (RR 0,78, 95% CI 0,52-1,15) (Suppl. Appendix, Seite 8). Bei einem Nodalstatus von N4+ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Therapieregimen [2].</p> <p>Die Ergebnisse dieser Metaanalyse zu <b>prämenopausalen Patientinnen</b> sind als robust und versorgungsrelevant anzusehen. Auch bei <b>postmenopausalen Frauen</b> wurde in früheren Arbeiten auf Basis von Metaanalysen vergleichbarer Methodik ein Vorteil in Bezug auf die Rezidivrate für die Therapie mit Aromataseinhibitoren im Vergleich zu Tamoxifen gesehen, der sich in einem 10-Jahres Follow-Up in einen Überlebensvorteil übersetzte [3]. Basierend auf diesen Erkenntnissen empfiehlt die S3-Leitlinie [4], dass die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom einen Aromatasehemmer enthalten sollte. Auch das IQWiG war zu der Schlussfolgerung gelangt, dass sich bei postmenopausalen Patientinnen mit frühen Brustkrebs ein</p>	<p>Behandlungsoption eindeutig nicht den Stellenwert wie Tamoxifen. In der deutschen S3-Leitlinie wird Triptorelin in Kombination mit einem Aromataseinhibitor mit einem nur geringen Empfehlungsgrad empfohlen und in anderen Leitlinien gar nicht angeführt. Daher wird diese Behandlungsoption nicht als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Novartis

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>Zusatznutzen für die Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen ergibt [5].</p> <p>Die neue Evidenz aus der Metaanalyse zu <b>prämenopausalen Patientinnen</b> spiegelt sich bereits in der im April 2022 aktualisierten AGO-Empfehlung wider, in der für diese Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko entweder eine Ovarialfunktions-Suppression in Kombination mit Tamoxifen oder eine Ovarialfunktions-Suppression in Kombination mit Aromataseinhibitoren, jeweils für fünf Jahre, gleichwertig mit einem zweifachen Pluszeichen empfohlen wird [6].</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie Mammakarzinom Stand Juni 2021, die diese neue Metaanalyse noch nicht berücksichtigt, empfiehlt bei prämenopausalen Frauen eine Tamoxifen-Therapie für mindestens fünf Jahre. Für Patientinnen mit einem erhöhtem Risiko, wie im hier zur Diskussion stehenden Anwendungsgebiet, kann unter Ausschaltung der Ovarialfunktion ein Aromataseinhibitor eingesetzt werden [4].</p> <p>Dass Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) als zVT allein die klinische Versorgungssituation nicht adäquat abbildet, wird auch in der der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie monarchE selbst deutlich. Die Wahl der endokrinen Therapie oblag in dieser Studie dem Prüfarzt. Es wurden insgesamt 2453 prämenopausale</p>	

Stellungnehmer: Novartis

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>Patientinnen eingeschlossen, davon wurden 1221 in die Behandlung mit Abemaciclib plus endokriner Therapie (ggf. mit ovarieller Suppression) und 1232 in den endokrinen Vergleichstherapiearm (ggf. mit ovarieller Suppression) randomisiert. Bei 1001 (rund 41%) der prämenopausalen Patientinnen entschied sich der Prüfarzt für die Gabe eines Aromatasehemmers unter Ausschaltung der Ovarialfunktion, bei 1425 (rund 59%) für die Gabe von Tamoxifen (ggf. unter Ausschaltung der Ovarialfunktion) [7].</p> <p>Aus Sicht von Novartis liegt aufgrund der beschriebenen neuen Datenlage ein medizinischer Sachgrund vor, der es rechtfertigt, Aromatasehemmer, unabhängig von ihrem Zulassungsstatus, als Vergleichsoption in dieser Therapie- und Versorgungssituation zu berücksichtigen [8-10].</p> <p><b>Fazit:</b> Tamoxifen allein (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) bildet als zVT den derzeitigen Therapiestandard in der Versorgungsrealität nicht mehr adäquat ab. Die Anwendung von Aromataseinhibitoren unter Ausschaltung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine adäquate und in der klinischen Praxis</p>	

Stellungnehmer: Novartis

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>angewendete Therapieoption. Eine Erweiterung der zVT um Aromataseinhibitoren mit ovarieller Suppression bei prämenopausalen Patientinnen in der adjuvanten Therapiesituation mit erhöhtem Rezidivrisiko entspricht dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse und ist aus Novartis-Sicht in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom G-BA definierte zVT für die adjuvante Therapiesituation der prämenopausalen Frauen mit erhöhtem Rezidivrisiko ist um die Aromataseinhibitoren unter Ausschaltung der Ovarialfunktion zu erweitern.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1394. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag: A22-51, Version 1.0, Stand: 28.07.2022. 2022 [abgerufen am 09.08.2022]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Abemaciclib-D-811.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-811.pdf).
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):382-92.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4, Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021 [abgerufen am 09.08.2022]. Abrufbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 437. Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau. Abschlussbericht; Auftrag: A10-03, Version 1.0, Stand: 20.09.2016. 2016 [abgerufen am 09.08.2022]. Abrufbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a10-03\\_abschlussbericht\\_aromatasehemmer-beim-mammakarzinom.pdf](https://www.iqwig.de/download/a10-03_abschlussbericht_aromatasehemmer-beim-mammakarzinom.pdf).
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. Guidelines Breast Version 2022.1D. 2022 [abgerufen am 10.08.2022]. Abrufbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_10\\_Adjuvante\\_Endokrine\\_Therapie.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf).
7. Paluch-Shimon S, Lueck H, Beith J, Tokunaga E, Contreras JR, de Sant'Ana RO, et al. 153P Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: Disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status. Poster presented at the 46th Congress of European Society for Medical Oncology (ESMO); 16-21 September 2021. 2021.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). 2020 [abgerufen am 10.08.2022]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-518-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019 [abgerufen am 10.08.2022]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-395\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf).

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). 2020 [abgerufen am 10.08.2022]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-531\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	12.08.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib/Verzenio
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Roche*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt "Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS)" nicht als patientenrelevanten Endpunkt ein (1).</p> <p>Roche Position:</p> <p>In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor-positiven frühen Brustkrebs ist für alle Patienten Heilung das oberste Therapieziel. Dieses Ziel wird durch das Auftreten eines Rezidivs erheblich schwerer erreichbar oder im Falle eines Fernrezidivs unerreichbar. Dieser Zeitpunkt markiert für den Patienten den unumkehrbaren Übergang in das palliative Therapiesetting. Der Heilungsversuch ist definitiv gescheitert. Für den Patienten bedeutet dies einen dramatischen Wechsel der Lebensperspektive. Je nach Lokalisation können Fernmetastasen zudem zu belastenden tumorassoziierten Beschwerden führen. Weitere Therapien im metastasierten Setting können zwar ein Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Symptomatik hinauszögern und im Idealfall sein Überleben verlängern, aber eine Heilung ist nicht mehr erzielbar. Letztlich wird er an seiner Erkrankung versterben. Das stellt für den Patienten eine erhebliche psychische Belastung dar.</p> <p>Somit ist jedes vermiedene Fernrezidiv als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. In der MonarchE Studie wurde gezeigt, dass das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs bei prämenopausalen Patienten im Abemaciclib+ET-Arm um 46 % (HR = 0,54; 95 % KI [0,36; 0,80]; p = 0,0020), bei postmenopausalen Patienten um 29 % (HR=0,71;95% KI</p>	<p><i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</i></p> <p>Die Erkrankten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– lokales Brustkrebsrezidiv</li> <li>– regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv</li> <li>– Fernrezidiv</li> <li>– kontralateraler invasiver Brustkrebs</li> <li>– sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)</li> <li>– Tod jeglicher Ursache ohne vorangegangenes Rezidiv</li> </ul> <p>Für die vorliegende Bewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben herangezogen.</p> <p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch</p>

Stellungnehmer: *Roche*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[0,55;0,92]; p = 0,0094 reduziert ist. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes zeigt sich somit für beide Patientenpopulationen ein signifikanter Vorteil (2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir teilen die Einschätzung des pU bezüglich der Patientenrelevanz des Fernmetastasenfreien Überlebens und bitten den G-BA die Ergebnisse als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend bei der Ableitung des ZN zu berücksichtigen.</p>	<p>signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.</p> <p>In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.</p> <p>In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Roche*

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

## **Literaturverzeichnis**

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte – Nr. 1394 Auftrag A22-51 Version: 1.0; 2022.
2. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V / Modul 4A: Adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einer endokrinen Therapie; 2022.

## 5.5 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib / Verzenios®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: MSD

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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. 5 Z. 7 ff	<p>Mediane Beobachtungsdauer von 28 Monaten</p> <p>Anmerkung: „Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ca. 28 Monate. Der Effekt von Abemaciclib auf den Endpunkt Rezidive kann nach dieser relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht sicher eingeschätzt werden. Daher können auf Basis des vorliegenden Datenschnitts für den Endpunkt Rezidive lediglich Anhaltspunkte, bspw. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“ (1)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD ist der Effekt, der bereits bei einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 28 Monaten besteht, hinreichend zur Vergabe eines Hinweises für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive. Gerade in der kurativen Situation ist ein frühes Scheitern der Therapie eine Zäsur für die Patient:innen. Die Therapieintention wechselt damit regelhaft in eine palliative Behandlung, was sowohl prognostisch ungünstig ist als auch eine erhebliche psychische Belastung für die Patient:innen darstellt.</p> <p>Gerade in der Subpopulation <i>prämenopausale Frauen</i> spricht die beinahe doppelt so hohe Rezidivrate im Kontrollarm (+ ca. 86%) im</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie MONARCH-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen als hoch eingestuft, da ein bedeutsamer Anteil (14,3 %) der prämenopausalen Patientinnen wurde nicht in die Analysen eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat.</p> <p>Zudem ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: MSD

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)
	Vergleich zum Interventionsarm und die Signifikanz von $p > 0,001$ für einen sehr großen und sich bereits früh in der Behandlung abzeichnenden Effekt (1). Dies ist als äußerst positiv für die Patientin zu betrachten und zeigt das sehr gute Ansprechen auf die Therapie.	
S. 21 Z. 5 ff	<p>Beobachtungszeiten patientenberichteter Endpunkte</p> <p>Anmerkung:</p> <p>„Für diese Endpunkte liegen daher, in Abhängigkeit vom Studienverlauf, nur Daten für einen verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.“ (1)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es erfolgte eine valide Erhebung der patientenberichteten Endpunkte bis zu 12 Monate nach Behandlungsende. Die vorliegende Evidenz bis zum Ende des Erhebungszeitraums zur Bewertung sollte bei belastbarer Datenlage herangezogen werden.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

1. . Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner Therapie), 2022, [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Abemaciclib-D-811.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-811.pdf) (zuletzt aufgerufen am 08.08.2022).

## 5.6 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	19.08.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®) (Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner Therapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022-05-01-D-811
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i> <i>Arnulfstraße 29</i> <i>80636 München</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Seit 01.04.2022 ist Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem (HR+), humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem (HER2-), nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 01.08.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2]</p> <p>Die Bristol Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Abemaciclib (Verzenios®) im Anwendungsgebiet (AWG) Stellung zu nehmen. Als Zulassungsinhaber von nab-Paclitaxel (Abraxane®), das zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen ist [3], ist BMS direkt von der vorliegenden Nutzenbewertung von Abemaciclib betroffen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>
<p><b>Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Beim Mammakarzinom können heute dank effektiver Screening-Methoden ca. 90% der Tumore in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Dabei ist in diesem Stadium der Therapieanspruch zumeist kurativ, das heißt das Ziel der Behandlung ist die Heilung der Patientinnen und Patienten. [4]</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei ca. 70% der Brustkrebserkrankungen im frühen Stadium wird dabei ein HR+/HER2- Mammakarzinom diagnostiziert. Obwohl dies somit eine sehr große Anzahl von Patientinnen und Patienten betrifft, besteht dennoch ein hoher therapeutischer Bedarf und dementsprechend ein Bedarf an neuen Therapieoptionen: Bis zu 20% der Patientinnen und Patienten im AWG erleiden in den ersten 10 Jahren im Rahmen einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung. [4]</p> <p>Mit Abemaciclib steht erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2- Mammakarzinom für die adjuvante Behandlung im frühen Stadium jetzt in Ergänzung zur endokrinen Standardtherapie eine neue kombinierte Therapieoption zur Verfügung, welche das Rezidivrisiko nochmals vermindern kann. Dies ist insgesamt von besonderer Bedeutung, da das Auftreten eines Rezidivs für viele Patientinnen und Patienten mit dem Fortschreiten der Erkrankung in die metastasierte und damit in eine nicht mehr kurativ therapierbare Situation einhergeht. [4-5]</p> <p>Aus Sicht von BMS sollte in der Nutzenbewertung insgesamt der immer noch sehr hohe therapeutische Bedarf im AWG für prä- und postmenopausale Patientinnen sowie Patienten verstärkt berücksichtigt werden.</p>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten [online]. 04.2022. [Aufgerufen am 17.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022221>
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Aufgerufen am 17.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Abemaciclib-D-811.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-811.pdf)
3. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 04.2021\_2. [Aufgerufen am 17.08.2022]. URL: <https://fi.b-ms.de/abraxane>
4. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem WachstumsfaktorRezeptor-2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einer endokrinen Therapie. Modul 3A [online]. 2022 [Aufgerufen am 17.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5710/2022\\_04\\_25\\_Modul3A\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5710/2022_04_25_Modul3A_Abemaciclib.pdf)
5. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem WachstumsfaktorRezeptor-2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einer endokrinen Therapie. Modul 1 [online]. 2022 [Aufgerufen am 17.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5706/2022\\_04\\_25\\_Modul1\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5706/2022_04_25_Modul1_Abemaciclib.pdf)

## 5.7 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. August 2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie), Nr. 1394, A22-51, Version 1.0, Stand: 28.07.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Abemaciclib ist ein potenter und selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) 4 und 6, und zeigte in enzymatischen Assays die höchste Aktivität gegen Cyclin D1/CDK4. Abemaciclib verhindert die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb) und blockiert so den Übergang des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase der Zellteilung, was zur Unterdrückung des Tumorwachstums führt. In Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszelllinien verhinderte die kontinuierliche Hemmung mit Abemaciclib einen Rebound-Effekt hinsichtlich der Phosphorylierung von Rb und resultierte somit in Seneszenz und Apoptose (1).</p> <p>Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (1) und wird in vorliegendem Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation bewertet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 1094"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 454 762">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 676 696 762">Indikation</th> <th data-bbox="696 676 1205 762">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 762 454 849">1</td> <td data-bbox="454 762 696 849">prämenopausale Frauen</td> <td data-bbox="696 762 1205 849"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 849 454 1034">2</td> <td data-bbox="454 849 696 1034">postmenopausale Frauen</td> <td data-bbox="696 849 1205 1034"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder</li> <li>• Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1034 454 1094">3</td> <td data-bbox="454 1034 696 1094">Männer</td> <td data-bbox="696 1034 1205 1094"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	prämenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)</li> </ul>	2	postmenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder</li> <li>• Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen</li> </ul>	3	Männer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen</li> </ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>												
1	prämenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)</li> </ul>												
2	postmenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder</li> <li>• Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen</li> </ul>												
3	Männer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen</li> </ul>												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Eingereichte Daten</u></b></p> <p>In die vorliegende Nutzenbewertung werden Daten aus der „monarchE“ Studie (2-5) eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende, multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (im Weiteren als Rezidive bezeichnet). Relevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben (overall survival, OS), Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL), und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Es ist nur eine Teilpopulation der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.</p> <p>Für Fragestellung 1 sind dies 553 Patientinnen im Abemaciclib-Arm (AB-Arm) und 535 Patientinnen im Kontrollarm (K-Arm).</p> <p>Für Fragestellung 2 sind dies 1284 Patientinnen im AB-Arm und 1264 im K-Arm.</p> <p>Für Fragestellung 3 sind dies 10 Patienten im AB-Arm und 9 Patienten im K-Arm. Diese Größe dieser Patientenpopulation reicht nicht aus, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, ein Zusatznutzen für Fragestellung 3 kann nicht belegt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 29–30, 53	<p>Das offene Studiendesign geht mit erhöhtem Verzerrungspotenzial einher (6).</p> <p>Die mediane Beobachtungszeit für Rezidive und OS lag bei etwa 28 Monaten. Dieser Zeitraum ist jedoch für eine abschließende Beurteilung zu kurz.</p> <p>Die im Dossier eingereichten Daten zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL sind, aufgrund methodischer Schwächen, nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.</p> <p>Positiv zu erwähnen ist die Operationalisierung der UE, da hier kumulative Inzidenzen statistisch ausgewertet wurden, was die Nebenwirkungsraten zwischen den Therapiearmen gut beurteilen lässt.</p> <p><b><u>Fragestellung 1</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><u>OS</u></p> <p>Medianes OS in Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AB-Arm nicht erreicht (n.e.) vs. K-Arm n.e. (Hazard Ratio (HR) 1,46 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,69–3,13); p = 0,322.</li> </ul> <p>Es besteht für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><b>Morbidität</b></p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 17 Patienten im Interventionsarm und 11 Patienten im Vergleichsarm verstorben.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich Symptomatik liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor. Es lässt</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 33–34 Tabelle 15</p>	<p><b><u>Rezidivrate</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AB-Arm 8,1 % (45/553) vs. K-Arm 15,1 % (81/535) HR 0,54 (95 % CI 0,38–0,76); p &lt; 0,001.</li> </ul> <p>Für die Rezidivrate besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für den AB-Arm.</p> <p><b>UE</b></p> <p>Insgesamt bestehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen zum Nachteil des AB-Armes für folgende Endpunkte: schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE Schweregrad 3–5), Abbruch wegen UE, schwere Neutropenie, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege sowie des Brustraums und des Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, schwere Diarrhö, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, schwere hepatische Ereignisse.</p> <p>Hieraus ergibt sich ein höherer Schaden im AB-Arm.</p> <p><b><u>Fragestellung 2</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><b><u>OS</u></b></p> <p>Medianes OS in Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AB-Arm n.e. vs. K-Arm n.e. HR 0,94 (95 % CI 0,65–1,36); p = 0,738).</li> </ul>	<p>sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor.</p> <p><b><u>Nebenwirkungen</u></b></p> <p>Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor.</p> <p><b><u>Patientenpopulation a2)</u></b></p> <p><b><u>Mortalität</u></b></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 54 Patienten im Interventionsarm und 58 Patienten im Vergleichsarm verstorben.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 51–52 Tabelle 23</p>	<p>Es besteht für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><u>Rezidivrate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AB-Arm 9,5 % (122/1284) vs. K-Arm 13,1 % (165/1264) HR 0,73 (95 % CI 0,58–0,91); p = 0,005.</li> </ul> <p>Für die Rezidivrate besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für den AB-Arm. Dieser Effekt ist jedoch nicht so ausgeprägt wie in der Kohorte der prämenopausalen Frauen.</p> <p><b>UE</b></p> <p>Insgesamt bestehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen zum Nachteil des AB-Armes für folgende Endpunkte: SUE, schwere UE, Abbruch wegen UE, schwere Neutropenie, Alopezie, Arthralgie, Schwindelgefühl, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, schwere Diarrhö, schwere Fatigue, schwere Hypokaliämie, schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, schwere hepatische Ereignisse, schwere venöse Thrombembolien, schwere interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis.</p> <p>Hieraus ergibt sich ein höherer Schaden im AB-Arm.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich Symptomatik und Gesundheitszustand liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail überwiegend Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor.</p>
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die eingereichten Daten für die Beurteilung von Abemaciclib in der vorliegenden Indikation lassen insgesamt keine umfassende,</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 95, Abb. 3</p>	<p>abschließende Bewertung zu, obwohl die Daten zu den Rezidiven vielversprechend aussehen.</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit ist zu kurz, um belastbare Aussagen zur klinischen Relevanz der Rezidive und zum OS treffen zu können.</p> <p>Beim OS zeigt sich bisher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Die Relevanz des bisher deutlichen Unterschieds der Rezidivrate wird erst nach längerer Nachbeobachtung beurteilbar sein. Die zunächst auseinanderlaufenden Kaplan-Meier-Kurven für rezidivfreies Überleben bei prämenopausalen Patientinnen laufen nach 32 Monaten nicht mehr auseinander, sondern nähern sich geringfügig an. Auf jeden Fall ist aber die hervorgehobene Bedeutung einer geringeren Fernmetastasierungsrate in der kurativen Situation zu würdigen.</p> <p>Unstrittig ist die deutlich höhere Toxizität im AB-Arm: erheblich höhere Abbruchrate wegen UE, deutlich mehr SUE und erheblich mehr schwere UE. In diesem Zusammenhang ist es besonders problematisch, dass keine adäquaten Daten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL eingereicht worden sind.</p> <p>Es ist unklar, ob der potenziell erhöhte Schaden durch UE durch einen entsprechenden Vorteil bei den Rezidiven im Verlauf aufgewogen werden kann.</p> <p>Unter diesen Aspekten kann zum jetzigen Zeitpunkt durch die eingereichten Daten ein Zusatznutzen in keiner der drei Fragestellungen belegt werden.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei prämenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegen lediglich geringe Ereigniszahlen beim Endpunkt Gesamtüberleben vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, statistisch signifikant weniger Rezidive für Patientinnen, welche mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie behandelt wurden. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein besonders relevantes Therapieziel dar.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ schlägt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre vor und eine erneute Bewertung, sobald reifere Daten eine bessere Beurteilung ermöglichen.</p>	<p>In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und im Detail auch bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens vorliegt. Für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie MONARCH-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen als hoch eingestuft, da ein bedeutsamer Anteil (14,3 %) der prämenopausalen Patientinnen wurde nicht in die Analysen eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat.</p> <p>Zudem ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegen lediglich geringe Ereigniszahlen beim Endpunkt Gesamtüberleben vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, statistisch signifikant weniger Rezidive für Patientinnen, welche mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie behandelt wurden. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein besonders relevantes Therapieziel dar.</p> <p>Hinsichtlich Symptomatik und Gesundheitszustand zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und im Detail auch überwiegend bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage stellen. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert ist, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird insgesamt festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko nicht belegt ist.</p> <p><u>Patientenpopulation a3)</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen keine interpretierbaren Daten vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse zu insgesamt 19 Patienten vorgelegt, wovon 10 Patienten mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und 9 Patienten mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Somit besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Abemaciclib in der adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko für prämenopausale Frauen, für postmenopausale Frauen und für Männer kein Zusatznutzen.</p> <p>Es wird empfohlen, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.</p>	<p><u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Abemaciclib (in Kombination mit endokriner Therapie) 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. Die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zum Endpunkt Rezidiv ist limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom 1. April 2021 lediglich 28 Monate betrug.</p> <p>Weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben sind 2 Jahre und 3 Jahre nach finaler invasiv-krankheitsfreies Überleben (IDFS)-Analyse geplant. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist nach 650 Ereignissen oder 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt, geplant.</p> <p>Da weitere klinische Daten aus der Studie MONARCH-E erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auflagen der Befristung:</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie MORNACH-E, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, zum finalen Datenschnitt, differenziert nach den Teilpopulationen a1 und a2, vorgelegt werden.</p> <p>Eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2025 wird als angemessen erachtet.</p> <p>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 endokriner Therapie 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 endokriner Therapie 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.</p> <p>Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Abemaciclib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2bis 4 VerFO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Verzenios® 50/100/150 mg Filmtabletten". Stand: April 2022.
2. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al.: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32: 1571-1581.
3. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al.: Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3987-3998.
4. Martin M, Hegg R, Kim SB et al.: Treatment with adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy in patients with high-risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy: a prespecified analysis of the monarchE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022: Epub ahead of print: e221488.
5. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F et al.: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol* 2022; 33: 616-627.
6. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.

## 5.8 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	22. August 2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®) Vorgangsnummer 2022-05-01-D-811
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.08.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Abemaciclib (Verzenio®) Stellung.</p> <p>Für Abemaciclib erfolgte am 01.04.2022 die Zulassungserweiterung als <i>adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.</i></p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Olaparib (Lynparza®), welcher ebenfalls für die Behandlung des Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko indiziert ist. Die Zulassungserweiterung für Olaparib erfolgte am 02.08.2022 als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-<i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.</p> <p>Aufgrund des sich überschneidenden Anwendungsgebietes ist AstraZeneca vom aktuellen Verfahren zu Abemaciclib betroffen.</p> <p><b>Nutzenbewertung: Herleitung der Zielpopulation</b></p> <p>Die Identifizierung einheitlicher Quellen zur Herleitung der Anzahl der Patient:innen für adjuvante Therapien des frühen Brustkrebs ist aufgrund der rapiden Entwicklung bezüglich verfügbarer Biomarker und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p> <p><u>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu berücksichtigender prognostischer Faktoren eine Herausforderung in der Nutzenbewertung.</p> <p>AstraZeneca nimmt Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und sieht das Vorgehen der Lilly Deutschland GmbH (Lilly) in der Herleitung einer Spannweite für die Anzahl der Patient:innen im Anwendungsgebiet auf zwei komplementären Ansätzen zurückzugreifen, prinzipiell als sachgerecht an. Zwei eigens durchgeführte Studien/Analysen führen hierbei durch Ansatz A und Ansatz B eines komplexen Herleitungsschemas. Der Ansatz A beruht auf der IQVIA-Datenbank <i>Oncology Dynamics</i>, welche aggregierte Daten aus einem Ärztepanel enthält. Der Ansatz B basiert auf der <i>Disease-Specific Programmes™</i> (DSPs) ADELPHI-Studie, welche einen <i>Real World Evidence</i>-Ansatz verfolgt. Die ADELPHI-Studie ist eine international durchgeführte Studie, deren Daten von Patient:innen mit frühem Stadium im <i>Union for International Cancer Control</i> (UICC) Stadium I bis IIIC des HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs erhoben wurden.</p> <p>AstraZeneca erachtet die Verwendung innovativer Ansätze wie Ärzteumfragen aus Datenbanken und <i>Real World Evidence</i> als sinnvolle Herangehensweise den Anteil der Patient:innen auf Basis der bestmöglichen und verfügbaren Evidenz abzubilden. Alternativ wäre es auch möglich auf klassische Krebsregisterstudien zurückzugreifen sowie gegebenenfalls Anteile von Patient:innen aus randomisierten Kontrollstudien aus dem Zusammenhang des spezifischen Anwendungsgebietes anzugeben. Es ist anzunehmen, dass die Selektion von Ärzt:innen für das Ärztepanel sorgfältig durchgeführt wurde und somit die Kritik des IQWiG ohne Konsequenz für die Richtigkeit der Einschätzung bleibt. Zudem ist ersichtlich, dass Anteilswerte mit Bezug zu Hormonrezeptor (HR)-positiven und Humanen epidermalen</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahlen an prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da für die Ausgangspopulation prävalente Patientinnen herangezogen werden, für die in der überwiegenden Anzahl eine adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nicht mehr in Frage kommt. Zudem ist unklar, inwieweit die herangezogenen Ergebnisse der IQVIA-Datenbank auf die Gesamtpopulation der Patientinnen in Deutschland übertragbar sind.</p> <p>Da die Herleitung der Patientenzahlen der Männer auf denen der Frauen basiert, sind diese ebenso mit Unsicherheiten behaftet. Zusätzlich ist unklar, inwieweit der Anteilswert für alle Neuerkrankungen an Brustkrebs bei Männern übertragbar ist auf die Neuerkrankung an HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.</p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativen Patient:innen leichten Verschiebungen unterliegen, wenn komplexe, zusammengesetzte Herleitungsschemata herangezogen werden müssen. Die Herleitung der Zielpopulation muss stets als eine bestmögliche Annäherung verstanden werden.</p> <p>Zur Kritik des IQWiG auf die Abbildung des hohen Rezidivrisikos (v. a. Lymphknotenbefall) ist anzumerken, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland keine einheitliche Definition eines hohen Rezidivrisikos innerhalb der Mammakarzinom Leitlinien und Empfehlungen existieren. Die Bestimmung und Festlegung eines hohen Rezidivrisikos ist eine patientenindividuelle Entscheidung, die innerhalb einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen wird. Das hohe Rezidivrisiko kann daher nicht unmittelbar einheitlich abgebildet werden.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Der Ansicht von AstraZeneca nach ist das Heranziehen von <i>Real World Evidence</i> Daten sinnvoll und an sich geeignet, um die Anzahl der Patient:innen der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Abemaciclib abzuleiten.</p>	

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

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:	

## 5.9 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib/Verzenio
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.62, Z. 10	<p>Anmerkung:</p> <p>Für die Teilpopulation 2 der postmenopausalen Frauen kommt das IQWiG zu folgender Gesamtaussage: „Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven infrage“. In der Gesamtschau steht ein positives Ergebnis, die Rezidivrate, mehreren negativen Ergebnissen bei den Nebenwirkungen gegenüber. In dem Anwendungsgebiet besteht ein kurativer Therapieanspruch. Daher ist das Vermeiden von Rezidiven, d.h. eines erneuten Ausbrechens der Krebserkrankung, und damit eine Verhinderung eines frühzeitigen Todes stärker zu gewichten als die Nebenwirkungen. Somit ist aus Sicht von Pfizer ein Zusatznutzen gegeben. In den tragenden Gründen zur Bewertung von Neratinib (BC, HR+, HER2+, adjuvante Behandlung) schreibt der G-BA folgendes: „Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht gänzlich infrage“ (1). Auch wenn im vorliegenden Fall ein nach Konfidenzintervall bewerteter geringer Zusatznutzen vorliegt, ist eine Verringerung des Risikos um etwas mehr als ein Viertel (RR=0,73) eine Verbesserung, welches die Nachteile im Bereich Nebenwirkungen nicht aufwiegt. Außerdem sind die Nebenwirkungen von Abemaciclib bekannt. Sie treten vermehrt</p>	<p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage stellen. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert ist, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird insgesamt festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>früh auf und nehmen dann in der Folge ab bzw. sind gut therapierbar und reversibel. (2)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für postmenopausale Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit belegt.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung) 2020 [Zugriff: 19.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Neratinib\\_D-506\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf).
2. Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenio): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 4a; adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)- negativem nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko in Kombination [2022 [Zugriff: 19.08.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5711/2022\\_04\\_25\\_Modul4A\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5711/2022_04_25_Modul4A_Abemaciclib.pdf).

### 5.10 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13, 10117 Berlin, Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. August 2022 eine Nutzenbewertung zu Abemaciclib (Verzenios) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Abemaciclib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen: (a1) Postmenopausale Frauen mit der Vergleichstherapie Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen, (a2) Prämenopausale Frauen mit der Vergleichstherapie Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion), (a3) Männer mit der Vergleichstherapie Tamoxifen. Für (a1) sei ein Zusatznutzen nicht belegt, da laut IQWiG die positiven Effekte bei Rezidiven und Nebenwirkungen durch andere negative Effekte bei Nebenwirkungen infrage gestellt werden. Für (a2) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen. Dieser ergibt sich aus einer Abwägung der Vorteile bei Rezidiven und negativen Effekten bei Nebenwirkungen. Für (a3) sei ein Zusatznutzen nicht belegt, da nur Daten für wenige Patienten vorlägen. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen bei (a1) bzw. erheblichen Zusatznutzen bei (a2). Für (a3) wird ein Zusatznutzen nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Abemaciclib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Abemaciclib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

## 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:	

### 5.11 Stellungnahme: DGHO

Datum	22. August 2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination ist das erste Verfahren zum CDK4/6-Inhibitor in der adjuvanten Therapie des frühen, Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms. Abemaciclib ist zugelassen in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hohem Rezidivrisiko. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen und zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 916 1391 1310"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutisches Unternehmen</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>Prämenopausal</td> <td>Tamoxifen, ggf. mit Ausschaltung der Ovarialfunktion</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Postmenopausal</td> <td>Aromatase-Inhibitor / Tamoxifen allein oder in Kombination</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>Tamoxifen</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Prämenopausal	Tamoxifen, ggf. mit Ausschaltung der Ovarialfunktion	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	Postmenopausal	Aromatase-Inhibitor / Tamoxifen allein oder in Kombination	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Männer	Tamoxifen	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>					
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG																														
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																														
Prämenopausal	Tamoxifen, ggf. mit Ausschaltung der Ovarialfunktion	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt																														
Postmenopausal	Aromatase-Inhibitor / Tamoxifen allein oder in Kombination	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																														
Männer	Tamoxifen	nicht belegt	-	nicht belegt	-																														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Stand des Wissens. Die ebenfalls in der adjuvanten Therapie des HR+ Mammakarzinoms eingesetzten Bisphosphonate sind in dieser Indikation nicht zugelassen.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Abemaciclib + endokrine Therapie vs endokrine Therapie bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko ist MONARCH-E, eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie.</li> <li>• Die Kombination von Abemaciclib + endokrine Therapie führte gegenüber endokriner Therapie zur Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens. Der Unterschied war bei prä- und bei postmenopausalen Patientinnen signifikant. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert, allerdings ist die Zahl der bisher eingetretenen Ereignisse zu niedrig für eine reife Auswertung.</li> <li>• Die Lebensqualität wurde durch Abemaciclib verschlechtert und erreichte 6 Monate nach Ende der zweijährigen Therapie das Niveau des Kontrollarms der endokrinen Therapie.</li> <li>• Die Rate schwerer, Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen war im Abemaciclib-Arm viel höher als im Kontroll-Arm. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib ist die Diarrhoe. Hier ist inzwischen ein differenziertes Nebenwirkungsmanagement etabliert.</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).</li> </ul> <p>Abemaciclib gehört jetzt zum Standard der erweiterten, adjuvanten endokrinen Therapie bei Pat. mit invasivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Die Abwägung des individuellen, erhofften Nutzens durch Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit gegenüber den Nebenwirkungen mit Verschlechterung der Lebensqualität während der zweijährigen Behandlungsdauer, erfolgt individuell.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Basis der adjuvanten Therapie beim Östrogen-und/oder Progesteronrezeptor-positiven (HR+), invasiven Mammakarzinom ist die endokrine Therapie. Tamoxifen oder Aromatasehemmer reduzieren die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [1-4].</p> <p>Zusätzliche (neo)adjuvante Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko beim frühen Mammakarzinom [5-8]. Der individuelle Nutzen ist abhängig von der Tumorbiologie, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität. Eine Indikation zur Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als das Risiko durch akute Nebenwirkungen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Pat., v.a. falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist.</p> <p>Darüber hinaus verlängert eine adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarialsuppression [9-12]. Allerdings ist bisher in der EU kein Bisphosphonat in dieser Indikation zugelassen.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine Erweiterung der Therapieoptionen in der endokrinen Therapie des HR+ Mammakarzinoms erfolgte in den letzten Jahren durch die Kombination von antihormonell wirksamen Arzneimitteln mit Substanzen, die gezielt Signalübertragungswege in den Tumorzellen hemmen und die Resistenz gegen endokrine Therapie überwinden können. Dazu gehört die Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. CDK4 und CDK6 gehören zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Die Interaktion von Cyclin mit CDK4 und CDK6 fördert über die Hyperphosphorylierung des Retinoblastom-Genproduktes den Übergang aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus. Alterationen im CyclinD-CDK4/6-Rb-Signalübertragungsweg sind häufig mit endokriner Resistenz beim HR-positivem Mammakarzinom assoziiert. Die aktuellen Daten aus klinischen Studien zur Kombination mit Aromatasehemmern sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>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 [13].</p> <p>Abemaciclib ist zugelassen zur Therapie von Pat. mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, und für Pat. nach vorangegangener endokriner Therapie. Daten zu Abemaciclib in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>						
<p><b>Tabelle 2: Abemaciclib in der adjuvanten Therapie des HR+ Mammakarzinoms bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko</b></p>						
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Invasives KFÜ <sup>2</sup> HR <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup> HR
MONARCH-E [14, 15]	Alle	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Abemaciclib	5120	n.e. vs n.e. <sup>5,6</sup> 0,68 <sup>7</sup> p < 0,0001	
	Frauen, prämenopausal	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Abemaciclib	1088	n.e. vs n.e. 0,52 p = 0,0003	n.e. vs n.e. 1,46 p = 0,3217

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Frauen, postmenopausa I	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Abemaciclib	2548	n.e. vs n.e. 0,74 p = 0,0102	n.e. vs n.e. 0,91 p = 0,7381	
	Männer	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	19	n.e. vs n.e.	n.e. vs n.e.	

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> invasives KFÜ – Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) oder Tod jeglicher Ursache; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; <sup>5</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>6</sup> n. e. - nicht signifikant; <sup>7</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

## 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><b>4. Dossier und Bewertung von Abemaciclib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	<p>Von dieser Informationsgrundlage ausgehend wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst nach Menopausenstatus differenziert, da sich prä- und postmenopausale Frauen physiologisch sowie pathophysiologisch, u.a. im Krankheitsverlauf und der Symptomlast, unterscheiden. Zudem bestehen in den Leitlinien distinkte Therapieempfehlungen für beide Gruppen.</p> <p>Zudem wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie - sofern angezeigt - abgeschlossen ist.</p> <p><i>Prämenopausale Frauen</i></p> <p>In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prä-menopausalen Frauen ist Tamoxifen der Standard. Für eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion geht aus der vorliegenden Evidenz auf Basis von</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>Metaanalysen kein eindeutiger zusätzlicher therapeutischer Nutzen hervor. Allerdings wird in den Leitlinien eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion für die Gruppe der Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko empfohlen. Diese Empfehlung erfolgt in den Leitlinien mit geringer Empfehlungsstärke, ist jedoch einhellig. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.</p> <p>Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin - ein GnRH-Analogon – in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Allerdings hat diese Behandlungsoption eindeutig nicht den Stellenwert wie Tamoxifen. In der deutschen S3-Leitlinie wird Triptorelin in Kombination mit einem Aromataseinhibitor mit einem nur geringen</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>Empfehlungsgrad empfohlen und in anderen Leitlinien gar nicht angeführt. Daher wird diese Behandlungsoption nicht als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><i>Postmenopausale Frauen</i></p> <p>In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen haben Aromataseinhibitoren einen hohen Stellenwert. Für diese Wirkstoffe liegt eine umfängliche Evidenz auf der Stufe von systematischen Reviews sowie eindeutige Empfehlungen in Leitlinien vor. Eine Zulassung zur Behandlung postmenopausaler Frauen liegt für die beiden nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol vor. Der steroidale Aromataseinhibitor Exemestan ist nur nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung zugelassen und kommt daher nicht zur initialen adjuvanten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei Intoleranz gegenüber einem Aromataseinhibitor stellt</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>Tamoxifen die empfohlene Alternative für die (weitere) adjuvante Behandlung dar.</p> <p>Neben der alleinigen Behandlung mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) oder ggf. mit Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, stellt die sequentielle Behandlung mit initial Tamoxifen und anschließend einem Aromataseinhibitor („Switchtherapie“) eine weitere Option dar. Hierfür sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Exemestan nach 2-3 Jahren initialer adjuvanter Therapie mit Tamoxifen zugelassen. Der Aromataseinhibitor Letrozol ist zugelassen nach vorheriger abgeschlossener Tamoxifenbehandlung nach 5 Jahren („erweiterte adjuvante Therapie“). Diese Option mit Letrozol weist, insbesondere unter</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)
		Beachtung des Berichts des IQWiG <sup>15</sup> , zudem eine relativ schwache Evidenz zum Nutzen auf und wird zudem in Leitlinien weniger stark empfohlen. Daher ist die sequentielle Behandlung mit Tamoxifen und anschließend Letrozol nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Außerdem ist die umgekehrte sequentielle Behandlung - initial ein Aromataseinhibitor und anschließend Tamoxifen - nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, da die Evidenz für diese Option, in Relation zu den anderen Optionen, wenig aussagekräftig ist.

---

<sup>15</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03. [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 08.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-03\\_Abschlussbericht\\_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf)

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><i>Männer</i></p> <p>Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt ca. 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen. Die Leitlinien empfehlen für Männer primär eine Therapie mit Tamoxifen.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-E zum Vergleich von endokriner Therapie + Abemaciclib vs endokriner Therapie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei prämenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien</p>

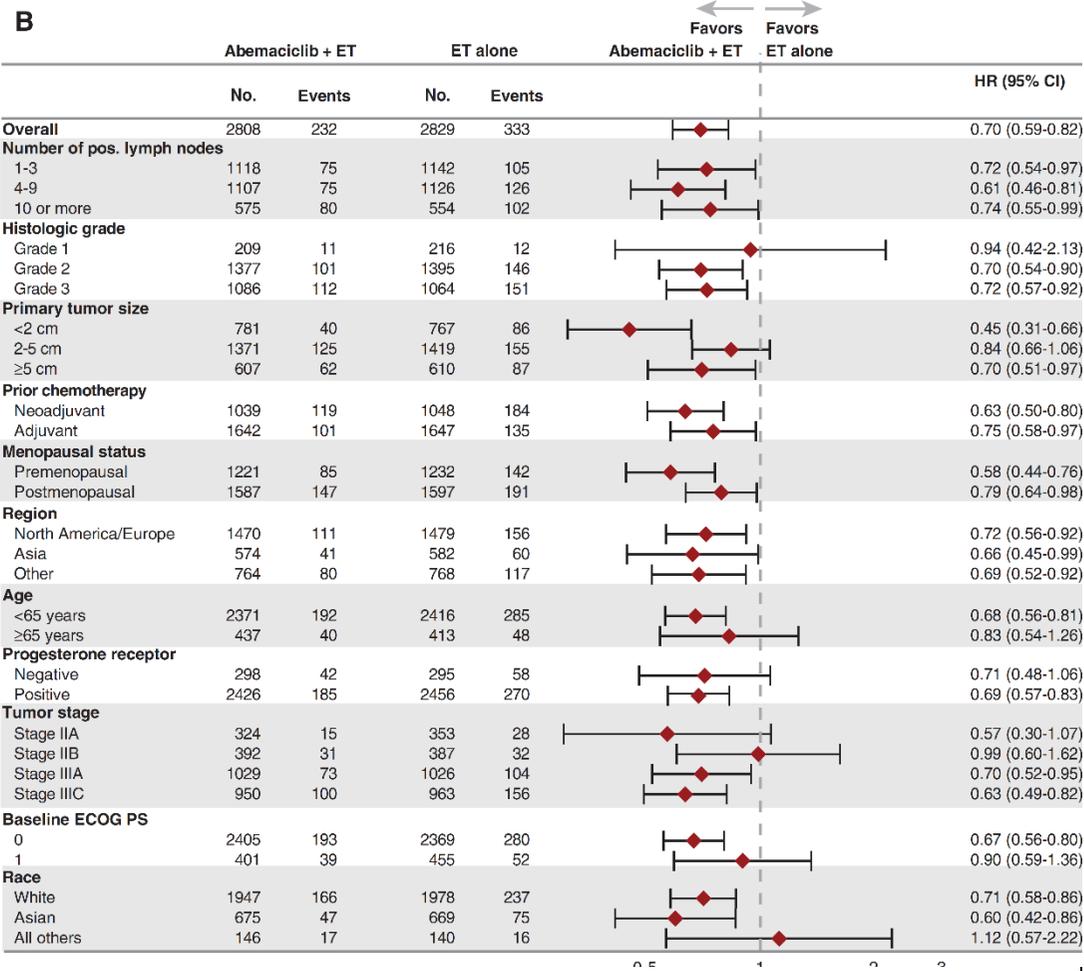
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [14, 15].</p> <p>Die finale IDFS-Analyse erfolgte am 8. Juli 2020.</p>	<p>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>
	<p><b>4. 3.            Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1.        Gesamtüberlebenszeit</b></p> <p>Gesamtüberlebenszeit ist der entscheidende Endpunkt bei Pat. mit Mammakarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit ist beim Mammakarzinom erfreulich lang. Die finale Auswertung soll nach 650 Ereignissen erfolgen. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers waren 142 Ereignisse eingetreten. Bisher zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 17 Patienten im Interventionsarm und 11 Patienten im Vergleichsarm verstorben.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 54 Patienten im Interventionsarm und 58 Patienten im Vergleichsarm verstorben.</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><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Invasives krankheitsfreies Überleben</b></p> <p>Die invasive krankheitsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Parameter ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) oder Tod jeglicher Ursache. Hier zeigte sich in der Gesamtstudienpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib. Der Unterschied war deutlicher bei prämenopausalen als bei postmenopausalen Patientinnen. In der Analyse präspezifizierter, prognostischer und prädiktiver Parameter zeigen sich Unterschiede in der Wirksamkeit von Abemaciclib, siehe Abbildung 1 [15].</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u> <i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</i></p> <p>In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u> <i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</i></p> <p>In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein Vorteil hinsichtlich der</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)
	<b>Abbildung 1: Subgruppenanalyse aus MONARCH-E [15]</b>	Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.



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><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Die Erfassung von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT, FACT-ES und ESS 18, FACT-B. Die Daten wurden bis 12 Monate nach Behandlungsende erfasst.</p> <p>Hierbei zeigt sich durchgehend in den verschiedenen Scores eine Verschlechterung der Lebensqualität im Abemaciclib-Arm, die sich nach Ende der Therapie innerhalb von 6 Monaten zurückbildet.</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik (FACIT-Fatigue)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik (FACIT-Fatigue)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch</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>jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von <math>-0,2</math> bis <math>0,2</math>. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von <math>-0,2</math> bis <math>0,2</math>. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)</i></p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag mit 50% vs 16% signifikant höher im Abemaciclib-Arm als in der Kontrolle. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade, die häufiger unter Abemaciclib auftraten, waren Diarrhoe (83,5%), Neutropenie (45,8%), Fatigue (40,6%), Leukozytopenie (37,6%), abdominale Schmerzen (35,5%), Übelkeit (39,5%), Erbrechen (17,6%), Thrombozytopenie (13,4%), Transaminasenerhöhung (12,3%), Appetitlosigkeit (11,8%) und Alopezie (11,2%).</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen betrug im Abemaciclib-Arm 6,5% versus 1,1% in der Kontrolle.</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u> Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u> Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei</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)
		den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail überwiegend Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor.
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Auswertung zu den Parametern von Lebensqualität und von Patient-Reported Outcome werden nicht ausgewertet, weil sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 12 Monate erhoben wurden. Es wird verlangt, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Das ist in dieser Form nicht sinnvoll.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></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</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Abemaciclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [16].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Abemaciclib: A</p>	
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Dies ist das erste Verfahren zu einem Arzneimittel aus der Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) in der adjuvanten Therapie. Bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko führte die Kombination von Abemaciclib + endokrine Therapie gegenüber endokriner Therapie zu einer signifikanten Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das invasive krankheitsfreie Überleben ist als Endpunkt geeignet. Es bildet die antineoplastische Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der adjuvanten Therapie des</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei prämenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegen</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>Mammakarzinoms angemessen ab. Die Gesamtüberlebenszeit ist der höher zu bewertende Endpunkt. Er ist aber aufgrund der sehr langen, hier erforderlichen Nachbeobachtungszeit für Studien beim Mammakarzinom in der adjuvanten Situation nicht geeignet.</p> <p><u>Subgruppen</u></p> <p>Das Mammakarzinom gehört zu den bestuntersuchten Neoplasien in Bezug auf die Identifikation prognostischer und auch prädiktiver Faktoren. Bei dieser frühen Nutzenbewertung wurde der Fokus auf Menopausenstatus und Geschlecht gelegt. Das ist angemessen, weil die Art der endokrinen Vergleichstherapie sich in diesen Subgruppen unterscheidet. Sowohl bei prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Patientinnen zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib. Der Unterschied ist größer bei den prä- als bei den postmenopausalen Patientinnen.</p> <p>Eine weitere relevante Subgruppe ist das Krankheitsstadium. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im invasiven KFÜ nur bei Pat. im Stadium III, siehe Abbildung 1. MONARCH-E war nicht gepowert zum Nachweis eines solchen</p>	<p>lediglich geringe Ereigniszahlen beim Endpunkt Gesamtüberleben vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, statistisch signifikant weniger Rezidive für Patientinnen, welche mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie behandelt wurden. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein besonders relevantes Therapieziel dar.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner</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>Unterschieds in den verschiedenen Krankheitsstadien. Diese Analyse kann aber in den Patientengesprächen zur Entscheidungsfindung beitragen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum entspricht den Erfahrungen zum Einsatz von Abemaciclib in der metastasierten Situation. Am häufigsten treten Diarrhoe, Neutropenie und Fatigue auf. Die Fachinformation enthält Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoe in Abhängigkeit vom Schweregrad.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Pat. wird durch Abemaciclib in allen eingesetzten Fragebögen verschlechtert und normalisiert sich erst nach Ende der zweijährigen Therapie. Wir halten diese Auswertungen für relevant im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Die im IQWiG geforderte, lebenslange Nachbeobachtung der Pat. ist nicht zielführend. Das Verzerrungspotenzial von Parametern der Lebensqualität und von PRO durch Mammakarzinom- und Abemaciclib-</p>	<p>Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und im Detail auch bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung</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>unabhängige Einflussfaktoren steigt mit höherem Lebensalter und ist kaum interpretierbar.</p> <p>Eine Langzeitbeobachtung neuer Arzneimittel in Bezug auf unerwünschte Ereignisse ist dagegen sinnvoll, siehe das Risiko von Zweitneoplasien nach bestimmten Zytostatika oder nach Lenalidomid.</p> <p>Abemaciclib gehört jetzt zum Standard der erweiterten, adjuvanten endokrinen Therapie bei Pat. mit invasivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Die Abwägung des individuellen, erhofften Nutzens durch Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit gegenüber den Nebenwirkungen mit Verschlechterung der Lebensqualität während der zweijährigen Behandlungsdauer erfolgt individuell.</p>	<p>des therapie relevanten Nutzens vorliegt. Für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt</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>Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegen lediglich geringe Ereigniszahlen beim Endpunkt Gesamtüberleben vor.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, statistisch signifikant weniger Rezidive für Patientinnen, welche mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie behandelt wurden. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein besonders relevantes Therapieziel dar.</p> <p>Hinsichtlich Symptomatik und Gesundheitszustand zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner</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>Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und im Detail auch überwiegend bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt</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>Rezidive infrage stellen. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert ist, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.</p> <p>Somit wird insgesamt festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko nicht belegt ist.</p> <p><u>Patientenpopulation a3)</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem</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)
		Rezidivrisiko liegen keine interpretierbaren Daten vor.  Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse zu insgesamt 19 Patienten vorgelegt, wovon 10 Patienten mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und 9 Patienten mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Somit besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.

## Literaturverzeichnis

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378:771-784, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
2. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386:1341-1352, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
3. Davies C, Pan H, Godwin J et al.: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805-816, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)
4. Eisen, A., et al., Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer. Evidence-based series, 2014: p. 1-21.
5. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
6. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_20\\_Chemotherapie\\_mit\\_oder\\_ohne\\_zielgerichtete\\_Substanzen\\_beim\\_metastasierten\\_Mammakarzinom.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf)
8. 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>
9. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group: Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353-1361, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)
10. Coleman, R., et al., Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:997-1006, 2014. DOI:
11. Ben-Aharon I, Vidal L, Yerushalmi R et al.: Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy--effect on survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS*

- One 8:e70044.867, 2013. DOI: [10.1371/journal.pone.0070044](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070044)
12. Coleman, R., et al., Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353-1361, 2015. DOI:
  13. DGHO, AGO, DGGG, DGS: CDK4/6-Inhibitoren beim metastasierten HR+/HER2-Mammakarzinom: Einer, keiner – oder irgendeiner? August 2019. [file:///dghos1/Ordnerumleitung/b.w%C3%B6rmann/Downloads/CDK4\\_6%20Inhibitor%2020190812\\_Final\\_II.pdf](file:///dghos1/Ordnerumleitung/b.w%C3%B6rmann/Downloads/CDK4_6%20Inhibitor%2020190812_Final_II.pdf)
  14. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al.: Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 38:3987-3998, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.02514](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514)
  15. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al.: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 32:1571-1581, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.09.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015)
  16. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-307-1>

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Abemaciclib**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 5. September 2022

von 12:08 Uhr bis 13:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Stoffregen

Herr Dr. Langer

Frau Wohlleben

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Emons

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

Herr Dos Santos Capelo

Frau Atenhan

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

Frau Dr. Handrock

Frau Dr. Kreuzeder

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

Frau Dr. Missbach

Frau Dr. Luig

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

Herr Strueß

Frau Gau

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nekola

Frau Dr. Hartmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht

Frau Schulz

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

Frau Dzieran

Herr Kullack

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:08 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Abemaciclib, neues Anwendungsgebiet Mammakarzinom HR+ und HER2, frühes Stadium mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres. Darüber wollen wir diskutieren. Stellungnahmen haben eingereicht Lilly als pharmazeutischer Unternehmer, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche und Sanofi, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Jetzt kommt die Anwesenheitskontrolle, weil das im Wortprotokoll dokumentiert sein muss. Für Lilly sind zugeschaltet Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Stoffregen, Herr Dr. Langer und Frau Wohlleben, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Lüftner, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Emons und Herr Professor Dr. Mühlbauer, von Sanofi Herr Dos Santos Capelo und Frau Atenhan, von Novartis Frau Dr. Handrock und Frau Dr. Kreuzeder, von Roche Frau Dr. Missbach und Frau Dr. Luig, von MSD Herr Struß und Frau Gau, von Bristol Herr Nekola und Frau Dr. Hartmann, von Astra Frau Specht und Frau Schulz, von Pfizer Frau Dzieran und Herr Kullack sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Frau Dr. Kretschmer, Sie haben das Wort zur Einführung, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wie Sie schon gesagt haben, Herr Hecken, sind wir heute mit einer Indikationserweiterung zu Abemaciclib bei Ihnen, und zwar für den frühen Brustkrebs bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal-positiven Frauen mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Damit Sie die Namen der Kollegen zusammenbekommen, die Ihnen gleich die Fragen beantworten, stellen sie sich selber vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Mein Name ist Clemens Stoffregen. Ich arbeite als Arzt in der klinischen Forschung und bin verantwortlich für die Weiterentwicklung von Abemaciclib beim Brustkrebs. Ich übergebe an Frau Wohlleben.

**Frau Wohlleben (Lilly):** Guten Tag! Mein Name ist Jessica Wohlleben. Ich bin Managerin im Market-Access-Bereich und für das Produkt Abemaciclib zuständig und damit auch für das aktuelle Dossier. Ich übergebe an Herrn Langer.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Mein Name ist Frank Langer. Ich bin für Lilly für die Statistik in Europa zuständig. Damit gebe ich zurück an Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access.

Die Diagnose Brustkrebs ist für Frauen eine sehr starke emotionale Belastung. Die Folgen der psychischen Belastung werden dabei häufig unterschätzt. Frauen kennen das: jedes Jahr einmal zur Vorsorge. Es ist immer die Angst im Hinterkopf: Wird es bei der Brustuntersuchung einen Befund geben, ja oder nein? Es ist nicht nur bei der Diagnose eine Belastung, sondern wir tragen das leider mit uns herum, jedes Jahr wieder. Kommt es bei Frauen – die sind vornehmlich betroffen – tatsächlich zur Diagnose Brustkrebs, handelt es sich um einen sehr schweren Einschnitt in das Leben, und zwar nicht nur bei den Patientinnen, sondern auch bei deren Angehörigen. Patientinnen haben meist Kinder im Schulalter, im Kindergartenalter, haben die ersten Schritte im Beruf gemacht, haben Lebenspläne geschmiedet, hatten den nächsten Urlaub geplant. Die Diagnose „Brustkrebs“ ist dann einschneidend. Glücklicherweise

können die meisten Patientinnen in dem Stadium des frühen Brustkrebs bereits mit den aktuell vorhandenen Therapien geheilt werden. Haben die Patientinnen aber ein erhöhtes Rezidivrisiko oder ein Risiko für Fernmetastasen, sieht die Situation schon ganz anders aus. Diese entstehen vornehmlich im Zeitraum von zwei bis drei Jahren, und diese Patientinnen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, früher zu versterben.

Wenn die Rezidive und Fernmetastasen auftreten, können die Patientinnen nicht mehr geheilt werden. Sie gehen automatisch in das palliative Setting über. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Brustkrebs zurückgekehrt ist. Ganz schnell steht die Frage im Raum: Wie lange lebe ich noch? Wie soll es weitergehen? Bei jeder Kontrolluntersuchung ist immer die Frage: Wie sieht es aus, was ist passiert, wie ist die Situation bei den Rezidiven?

Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko haben bei der Diagnose entweder vier oder mehr befallene Lymphknoten, oder wenn es weniger als vier sind, ist es eine Tumorgröße von 5 cm, oder aber der histologische Befund des Knotens ist bei Grad 3, das heißt stärker befallen, stärker entartet.

Diese Patientinnen haben aktuell mit der endokrinen Standardtherapie eine nicht so gute Chance auf Heilung, da sie in diesem Hochrisikostatus sind. Deswegen sind neue Therapieansätze dringend erforderlich. Durch die neu zugelassene Kombination von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie steht erstmals nach 20 Jahren eine neue Therapieoption zur Verfügung, die für die Patientinnen eine weitaus höhere Chance auf Heilung bedeutet. Das rezidivfreie Überleben, das fernmetastasenfreie Überleben sind dabei die beiden Parameter, die für die Beurteilung des Therapieerfolges absolut im Vordergrund stehen, weil wir noch so früh in der Erkrankung sind.

Die von uns vorgelegten Daten der MONARCH-3 entstammen einer Phase-III-Studie. Wir hatten bei dem Datenschnitt, den wir Ihnen vorgelegt haben, im Median 28 Monate Beobachtungszeit. Das heißt, die Daten, die Ihnen bereits heute vorliegen, umfassen einen Großteil der kritischen Phase, in der sich bei diesen Hochrisikopatientinnen Rezidive entwickeln. Damit ist eine Beurteilung auf Basis des rezidivfreien Überlebens, des fernmetastasenfreien Überlebens auf Basis der eingereichten Daten bereits sehr gut möglich. Ob die Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit dem frühen Brustkrebs tatsächlich überleben, wird die Zukunft zeigen. Die Nachbeobachtung für diese Studie ist auf zehn Jahre angelegt.

Für die hier zur Diskussion stehenden Bewertungen haben wir Ihnen entsprechend Ihren Anforderungen drei Subgruppen vorgelegt, prämenopausal, postmenopausal und eine Männerkohorte. Aufgrund der geringen Inzidenz bei Männern haben wir Ihnen nur Daten von 19 Männern vorlegen können. Deshalb kann man diese Daten nicht für einen Beleg eines Zusatznutzens auswerten. Aber natürlich sind die Ergebnisse übertragbar.

Die Ergebnisse der prä- und postmenopausalen Frauen sind überzeugend. Denn wir sehen, dass wir bereits statistisch signifikante und medizinisch bedeutsame Verbesserungen beim rezidivfreien Überleben und bei Fernmetastasen nachweisen können, und das im Vergleich zu der Standardtherapie, die seit 20 Jahren erprobt, gut angewendet, also ausgetüftelt ist, was die Behandlung der Frauen betrifft. Das Risiko für Rezidive können wir bei prämenopausalen Patientinnen um 50 Prozent, um die Hälfte, reduzieren, bei postmenopausalen Frauen um ein Viertel.

Die unerwünschten Ereignisse treten auf. Sie treten insbesondere zu Beginn der Therapie auf, nehmen anschließend ab. Alle sind bekannt. Es ist kein neues Signal hinzugekommen. Sie lassen sich unter Beachtung der leitlinienbasierten Empfehlungen sehr gut behandeln. Die unerwünschten Ereignisse hatten für die Patientinnen gar keine Bedeutung. Denn wir haben in der Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte Gesundheitszustand, Symptomatik und Lebensqualität keinen Einschnitt gesehen. Denn das würde man erwarten. Wenn eine Therapie gerade zu Beginn viel mehr unerwünschte Ereignisse im Vergleich zum Kontrollarm

auslöst, hätte sich das in der Lebensqualität ausdrücken müssen. Das war hier nicht der Fall. Wenn man bei einer Standardtherapie etwas draufsetzt, ist es nicht unerwartet, dass einige Nebenwirkungen entstehen. Aber sie waren ohne Einfluss auf die Wahrnehmung der Patientinnen.

In der Gesamtschau gelingt es durch Abemaciclib, das wichtige Therapieziel zu erreichen, rezidivfreies und fernmetastasenfreies Überleben signifikant zu erhöhen. Damit heißt es auch für die Patientinnen, sie haben die Hoffnung, durch die neue Therapiekombination Heilung zu erfahren. Allein die Wirksamkeit, die wir nachweisen konnten, ist ein klinischer Meilenstein. Wenn man dann noch hinzunimmt, was die Wahrnehmung „ich habe die Chance auf Heilung“ psychisch für die Patientinnen eine Entlastung bedeutet, so sehen wir für postmenopausale Patientinnen einen erheblichen Zusatznutzen und für prämenopausale einen erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und betrifft das, was Sie, Frau Kretschmer, mit den 28 Monaten als einen Großteil der kritischen Phase bezeichnet haben, als Sie sagten: Wenn es Rezidive gibt, treten sie relativ flott auf. Das ist vom IQWiG diskutiert worden. Hier wird adressiert, dass die mediane Beobachtungsdauer in der Studie mit 28 Monaten bei einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten möglicherweise eben nicht den Großteil der kritischen Phase abdeckt, wie Sie es formuliert haben. Sowohl im EPAR wie in der Bewertung des IQWiG wird adressiert, dass aufgrund der verkürzten Beobachtungsdauer Unsicherheiten bei der Bewertung des Endpunktes Rezidive bestehen könnten. Deshalb würde mich interessieren, Herr Wörmann, Frau Lüftner, vielleicht auch Herr Mühlbauer und Herr Emons, wie Sie die vorliegenden Daten bewerten. Sind sie belastbar hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven, oder was wäre aus Ihrer Sicht ein minimaler Beobachtungszeitraum, um das, was Frau Kretschmer als Großteil der kritischen Phase bezeichnet hat, abdecken zu können?

Ein zweiter Punkt, der mich interessieren würde, ist, dass wir im Abemaciclib-Arm der Studie eine höhere Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen gesehen haben. Auch das hat Frau Kretschmer angesprochen. Sie hat gesagt, wenn man auf die Standardtherapie etwas obendrauf setzt, wird es belastender sein. Wir haben aber zudem bei Patientinnen und Patienten, welche Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie bekommen haben, statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gesehen. Frau Kretschmer hat es so dargestellt, als sei das okay, etwas, was auftreten würde, aber was letztlich für Patientinnen nicht relevant sei. Aber die Therapieabbrüche sprechen möglicherweise eine andere Sprache. Können Sie neben der Frage nach der Nachbeobachtungszeit erläutern, wie Sie in der vorliegenden Therapiesituation, die eine frühe ist, die Bedeutung der höheren Nebenwirkungsrate einschätzen und inwieweit Sie aufgrund der langen Behandlungsdauer und des statistisch signifikant häufigeren Abbruchs wegen unerwünschter Ereignisse in der Versorgungsrealität Probleme zum Beispiel hinsichtlich einer möglichen Therapieadhärenz erwarten? Das ist eine Frage, die man auch diskutieren muss.

Also erster Punkt: 28 Monate, zweiter Punkt: Abbrüche wegen UEs. – Als Erster hat sich Herr Mühlbauer gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken, Sie haben in Ihrer Einleitung schon alles zusammengefasst, was die Argumente sind, über die wir reden müssten. Ohne jeden Zweifel hat die AkdÄ eine ausgesprochen kurze schriftliche Stellungnahme abgegeben; Sie wissen, dass wir teilweise fast 30 Seiten erreichen. Das steht mit seinen 8 Seiten nicht in einem Verhältnis zur intensiven Diskussion, die wir über die Wertigkeit der vorliegenden Daten geführt haben und insbesondere, was sie für die Patientinnen bedeuten – ich glaube, wir bleiben bei Patientinnen; über die wenigen Männer müssen wir hier nicht reden –; da kommen wir zu einer etwas anderen Einschätzung, als wir sie gerade von Frau Dr. Kretschmer geschildert bekommen haben. Die große Diskussion in unserer Arbeitsgruppe war eigentlich: Wie übersetzen sich die Begriffe – Frau Kretschmer hat sie gebracht, ich habe

sie mitgeschrieben – „Wahrscheinlichkeit“, „Chance“, „Hoffnung“ am Ende in einen Benefit für die Patientinnen, und das angesichts des Nebenwirkungsprofils? Wir kommen tatsächlich zu dem Schluss, dass wir auf der einen Seite optimistisch sind. Wir sehen die Fast-Halbierung der Rezidivrate in der Fragestellung 1 und immer noch 27 Prozent in der Fragestellung 2. Das ist etwas, was kein Kliniker vom Tisch wischen kann, auch kein Theoretiker wie ich. Aber sie stehen einer völlig fehlenden Datenlage im Sinne einer Verbesserung der Mortalität gegenüber, selbst wenn der Zeitraum mit 28 Monaten mit Sicherheit zu kurz ist. Ich würde später gerne an die Kliniker weitergeben, damit sie sagen, was vielleicht der richtige Zeitraum wäre. Wir sehen nicht einmal eine Tendenz in der Mortalität. Das ist letztendlich etwas, was uns umtreibt. Das heißt, unser Zweifel war „Wahrscheinlichkeit“, „Chance“, „Hoffnung“ gegenüber echter Evidenz. Ich denke, der echten Evidenz sind wir hier alle verpflichtet.

Dann sehen wir keinen Effekt auf die Mortalität. Das gibt uns doch ein bisschen zu denken, sicher bei einem optimistischen Untergrund, also einer hoffnungsvollen Grundstimmung, dass wir die Rezidivatenverringerung definitiv sehen und sehr schätzen. Man muss dem das Fehlen von Daten zur Mortalität entgegenhalten, auch, wie Sie schon beschrieben haben, Herr Hecken, die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen. Die finde ich in einem offenen Design relativ beeindruckend, wo die Patientinnen genau mit der von Frau Dr. Kretschmer beschriebenen psychischen Belastung, dass sie durch ein Rezidiv bedroht sind, mit einem hoffnungsvollen neuen Medikament trotzdem zu einer höheren Rate die Behandlung abbrechen. Das finde ich einigermaßen bedenkenswert. Das kann man nicht vom Tisch wischen. Dementsprechend kamen wir nach langer Diskussion – das möchte ich nicht verhehlen; wir haben zum Schluss sehr viel miteinander telefoniert und in dieser Sache gesprochen –, dass wir im Moment noch – ich betone das: noch – keinen Zusatznutzen erkennen können, weil wir am Ende eines längeren Beobachtungszeitraums wissen müssen: Was kommt für die Patientinnen heraus?

Zum klinischen Blick würde ich gerne an Herrn Emons weitergeben. Ich weiß nicht, ob er nach der Rednerliste sofort dran ist. Er könnte das ergänzen und sagen, wie schwer wir uns in diesem Fall die Diskussion gemacht haben. Das ist sicher nicht als ein abschließendes Urteil zu bewerten. Wir haben vielmehr gesagt: Wir empfehlen dringend eine Begrenzung auf einen relativ kurzen Zeitraum. Die Studie läuft noch, das betonen wir; das hat Frau Dr. Kretschmer auch gesagt. Das heißt, es wird einen weiteren Datenschnitt geben. Bis zu diesem Datenschnitt ist es wichtig, dass man bei der wissenschaftlichen Stange und bei der wissenschaftlichen Evidenz bleibt. Im Moment müssen wir leider sagen: Zu unserem Bedauern sehen wir keinen Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann würde ich zunächst Herrn Emons das Wort geben.

**Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ):** Die Halbierung der Rezidivrate nach 28 Monaten ist sicherlich ein tolles Ergebnis und ist Anlass für große Hoffnung. Aber wenn man sich das genauer anschaut, sieht man, es ist ein Unterschied von 5 Prozentpunkten. Das heißt auf Deutsch: 95 Prozent der behandelten Frauen profitieren nicht, sondern nur 5 Prozent. Diese 5 Prozent werden nur über 28 Monate festgestellt. Wir können überhaupt nicht sagen, ob dieser Erfolg von Dauer ist, ob die Frauen wirklich geheilt sind oder ob das nur eine Verschiebung des Rezidivs um ein paar Monate ist. Auf gut Deutsch gesagt: Wir müssen dringend mehr Daten und eine längere Beobachtungszeit haben, um zu sehen, ob der Unterschied von 5 Prozentpunkten hoffentlich noch größer wird oder ob er kleiner wird oder ganz verschwindet. Wir hatten schon andere Präparate, die kurzfristig Anlass zu großer Hoffnung gaben, was nach längerer Beobachtung nicht mehr der Fall war. Hier, denke ich, sollte man vier bis fünf Jahre nehmen. Fünf Jahre sind das Übliche und sinnvoll; das hat sich bewährt. Dann kann man sagen: Das ist wirklich ein wertvolles Präparat, das die Heilungschancen vergrößert, oder es ist leider dann nicht so. Deswegen unsere Empfehlung, die ich unterstützen möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Emons, für diese Ergänzung. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich freue mich über diese nachdenkliche Diskussion. Ich muss allerdings klar sagen, Herr Emons, ich glaube, der Zweifel bezüglich der Umsetzung auf die Gesamtüberlebenszeit bezog sich auf die palliative Therapie beim Mammakarzinom. Ich glaube nicht, dass ich mich erinnern kann, dass wir bei der adjuvanten Situation des Mammakarzinoms in den letzten Jahren ein Präparat hatten, das sich nicht in einer Überlebenszeitverlängerung umgesetzt hätte. Ich finde es trotzdem genau richtig, wie die Diskussion jetzt läuft. Wir reden über die Risikofrauen. Die Frage war: Wie können wir sagen, ob die zwei Jahre für die Überlebenszeit oder für die Zahl an Rezidiven wirklich prädiktiv sind? Die besten Daten sind von der Early Breast Cancer Trialists' Group. Die sind in Studien 2005, 2011 und 2016 publiziert worden. Sie haben an einer riesigen metaanalytischen Patientenzahl gezeigt, wie die Rezidivquote beim Mammakarzinom ist, also entweder invasives Rezidiv oder Metastasierung. Ich nenne ein Beispiel als Hausnummer. Die Gruppe hatte in einer von den Tamoxifen-Metaanalysen gezeigt, dass nach zehn Jahren 30 Prozent der Frauen rezidiert waren. Von diesen 30 Prozent waren nach fünf Jahren bereits gut 15 Prozent, also die Hälfte, rezidiert. Das heißt, die Kurve geht fast linear, nicht ganz, etwas anders als bei anderen Tumoren, wo sich das dann abflacht. Das heißt, in der Tat kann man schon nach zwei oder drei Jahren Rezidive sehen. Aber es ist nur ein Teil dessen, was an Rezidiven auftaucht, speziell wenn wir hier die Gruppe der Frauen nehmen, die ein etwas höheres Risiko haben, nämlich die prämenopausalen Patientinnen. Das ist sehr deutlich, immerhin eine etwas ungewöhnliche Situation, die uns nicht entgegenkommt, wo wir Schwierigkeiten haben, diese Risikogruppen extra so zu bewerten, wie es für das AMNOG-Verfahren wichtig ist. Trotzdem sieht es deutlich so aus, dass es einen Unterschied zwischen den prämenopausalen und den postmenopausalen Patientinnen gibt, was zu berücksichtigen ist. Da kommt sicherlich die unterschiedliche Biologie der Erkrankung dazu, dass potenziell die bei den prämenopausalen Patientinnen auftretende Rezidive aggressiver sind als die anderen.

Zu den Nebenwirkungen. Ich glaube, das ist relevant. Wir haben es eben diskutiert. Bei der adjuvanten Situation im Blasenkarzinom hatten wir dieselben Hazard Ratio für das krankheitsfreie Überleben, auch 0,5. Trotzdem hatten wir bei der adjuvanten Immuntherapie 12 Prozent Therapieabbrecher. Jetzt haben wir 6 Prozent Therapieabbrecher. Ja, es ist eine Abbruchrate da, es gibt eine Nebenwirkungsrate. Aber sie ist niedriger, als wir sie in vielen adjuvanten Situationen haben, natürlich auch weniger, als wir sie mit der Chemotherapie haben. Trotzdem: 6 Prozent gegenüber 1 Prozent im Kontrollarm ist eine Steigerung der Abbruchrate, auch wenn wir in anderen Sphären sind, als wir das zum Beispiel für die Chemo- oder für die Immuntherapie sehen würden.

Von unserer Seite aus würden wir eher das sehen, was die ESMO bewertet hat. Die ESMO hat allein aufgrund dieser Daten den Grad A gegeben. Das ist der höchste Grad der Bewertung in der Magnitude of Clinical Benefit Scale für kurative Therapien. Das heißt überhaupt nicht, dass ich derselben Meinung bin. Ich schließe mich Herrn Mühlbauer an. Ich denke, wir brauchen eine kurzfristige und engmaschige Überprüfung dieser Daten. Ich wüsste bisher kein Beispiel, wo eine solche Kurve abgeflacht wäre. Wir haben mit den CDK4/6-Inhibitoren eine Reihe von Erfahrungen, wo der G-BA am Anfang sehr kritisch war. Bisher haben wir leider immer ziemlich recht gehabt, dass wir einen Wert für diese Präparate sehen.

Meine Zusammenfassung war hier: Ich finde es schwierig, auch wenn wir gerade über Leitlinien reden, das Risikofrauen jetzt noch nicht zu empfehlen. Wenn dann ein Rezidiv auftritt, hat man vielleicht etwas falsch gemacht. Wir sehen einen größeren Vorteil für die prämenopausalen Patientinnen und schließen uns dem Vorschlag völlig an, engmaschig erneut zu bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Lüftner, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das Meiste ist von Herrn Wörmann schon gesagt worden. Ich kann nur auf die Metaanalysen der EBCTCG referenzieren, die schon genannt worden sind. Und ich darf auch noch einmal die alten Saphner-Kurven benennen, wo man beim ... (akustisch unverständlich) Mammakarzinom diese frühe Beule an Rezidiven im zweiten bis dritten Jahr gesehen hat und dann später die Spätrezidive im zehnten Jahr. Das heißt: Ich schließe mich sehr wohl dem pharmazeutischen Hersteller an, dass mit den 28 Monaten das Gros der Frührezidive abgedeckt sein dürfte. Das gibt die Datenlage absolut her. Selbstverständlich wünsche auch ich mir längere Nachbeobachtungszeiten an und für sich.

Ich würde noch gerne auf eines zurückkommen. Sind 5 Prozent viel? Es kommt darauf an, ob man eine Patientin ist. Die Mortalitätsreduktion, dieses Delta auch am Disease Free Survival bei Aromatasehemmern in der Adjuvanz, betrug 2 bis 3 Prozent, bei den Taxanen waren es 3 bis 4 Prozent. Dann finde ich 5 Prozent add on an Risikoreduktion für diese Hochrisikopatientinnen absolut richtig. Ich würde das keiner Patientin vorenthalten. Ich muss bei CDK4/6-Inhibitoren, gleich welcher Couleur, dosisreduzierend anpassen, und wenn es einmal nicht geht, dann geht es nicht. Das empfinde ich als meine Routineaufgabe. Ob 6 Prozent viel oder wenig sind: Ich hätte auf keinen Fall weniger erwartet, eher sogar noch mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich finde die Diskussion, die wir hier führen, sehr wichtig. Aber ich möchte darauf hinweisen, es kommt nach 20 Jahren Standardtherapie, endokriner Therapie, Tamoxifen, Aromatasehemmer, langer Erfahrung, ausgeklügelter Therapieoption für die betroffenen Patientinnen. Da stehen wir in der Kombination an einer anderen Stelle, was das rezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben für die Patientinnen bedeutet. Emotional – darüber habe ich schon gesprochen – ist das eine ganz andere Nummer, die bereits gezeigten 28 Monate umfassen, wie ich gerade höre, einiges an Frührezidiven. Das, verbunden damit, dass der Endpunkt Fernmetastasen plus rezidivfreies Überleben der Parameter ist, der vom G-BA und vom IQWiG als der relevante Endpunkt anerkannt wurde: Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass wir diese Daten jetzt tatsächlich gebracht haben.

Es gibt weitere Datenschnitte; das ist so. Diese Frage kommt sowieso, deswegen nehme ich sie vorweg. Das Overall Survival, die Überlebensrate, wird natürlich untersucht. Bei 650 Events oder nach zehn Jahren ist das finale OS erreicht. Wir erwarten voraussichtlich Ende 2024 den Datenschnitt dazu. Das heißt, in 2025 hätten wir die Auswertung dazu. Es gibt zwischendurch Interimsauswertungen, um das Benefit-Risiko zu beurteilen. Wir sind im adjuvanten Setting. Das heißt, im glücklichen Fall leben die Patientinnen sehr lange. Es ist auch nicht zu erwarten, dass zu diesem Zeitpunkt schon OS-Daten vorliegen.

Es gibt aktuell einen neuen Datenschnitt. Für den ist die Auswertung noch nicht da. Was ich fragen könnte – das könnte ich Ihnen kurzfristig nachliefern –, ist, ob, was gerade schon angesprochen wurde, die Effekte verschwinden, ob sie kleiner werden. Damit ist nicht zu rechnen. Ich weiß nicht, ob unsere Kliniker und Statistiker in den USA schon so weit fertig sind, ob ich fragen kann, ob wir die Hazard Ratio, die Raten für das rezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben, bekommen können, ob ich Ihnen diese Zahl in relativ kurzer Zeit zuschmeißen kann. Wir gehen aber davon aus, dass sich die Daten nicht verändern, sondern stabiler und robuster werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Sie hatten Rezidivraten zitiert, nach zehn Jahren ungefähr 30 Prozent, nach fünf Jahren 15 Prozent. Haben Sie ad hoc die Daten hinsichtlich der Differenzierung prämenopausal/postmenopausal zur Hand? Sie hatten gesagt, dass die Tumore bei den prämenopausalen Frauen aggressiver sind. Was sind bei den

prämenopausalen Frauen ungefähr die Rezidivraten, die nach fünf bis zehn Jahren zu erwarten sind? Können Sie das darstellen, beantworten?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nicht in der Präzision, die ich brauche. Ich kann hineinschauen. Es gibt dazu von den EBCTCG, also den Early Breast Cancer Trialists' Groups, eine Differenzierung, auch unter Aromatasehemmern. Ich habe eben nur die Tamoxifen-Daten zitiert, weil die so plakativ waren und damit die Frage, die im Raum stand, bezüglich der frühen Rate von Rezidiven ebenso gut beantwortet werden konnte. Wenn es akzeptabel ist, schicke ich Ihnen die Referenz dazu. Ich kann es nicht so sauber zitieren, dass es im Protokoll auftauchen dürfte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Weisel, Sie haben es auch nicht im Kopf präsent?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Jetzt haben Sie Frau Weisel und Frau Lüftner verwechselt. Das ist fast unvertretbar.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich bin nicht sicher, ob Frau Weisel entzückt wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin nicht dazu da, bei Anhörungen Damen Entzücken zu bereiten. Ich bin aber beschämt ob dieser Unkonzentriertheit, egal in welche Richtung sie möglicherweise Störgefühle auslöst. – Frau Professor Lüftner, formerly named Weisel.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich habe die Daten nicht im Kopf, ich müsste sie auch herauskramen. Es sind meistens 30 Seiten mit vier Kaplan-Meier-Kurven auf jeder Seite. Die EBCTCG macht das. Ich habe gerade nach den alten Kurven aus den JCO von Saphner geschaut. Die zeigen die Rezidive über die Zeit in Bezug auf den Lymphknotenstatus sehr schön. Die Patientinnen über den vier Lymphknoten haben den höchsten Slope der Kurve. Aber das muss ich auch nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Lüftner. – Herr Jantschak, Sie haben eine zweite Frage.

**Herr Dr. Jantschak:** Vielen Dank schon einmal für die Referenz. – Herr Wörmann, Sie sprachen davon, dass Sie einen größeren Vorteil bei den prämenopausalen Frauen sehen, auch unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils, des Nebenwirkungsspektrums. Würden Sie auch bezüglich des Zusatznutzens differenzieren können hinsichtlich der postmenopausalen vs. der prämenopausalen Frauen, ähnlich wie es das IQWiG getan hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns noch in keiner einzigen Stellungnahme auf gering gegen beträchtlich bezüglich des Zusatznutzens festgelegt. Das ist wirklich nicht unser Job. Wir richten uns wirklich nach der Clinical Benefit Scale. Die Methodik der HTA ist nicht komplett identisch mit denen der Kliniker. Trotzdem: Wir sehen einen signifikanten Vorteil bei den postmenopausalen Patientinnen. Aber das Konfidenzintervall kratzt gerade unter der 1. Bei den prämenopausalen Patientinnen ist das Hazard Ratio 0,53 mit einem deutlich engeren Konfidenzintervall, sodass das Risiko, dass man sich vertut, deutlich geringer ist. Ich würde mich ausnahmsweise so weit aus dem Fenster hängen und sagen, dass ich einen größeren Zusatznutzen bei den prämenopausalen Patientinnen sehe als bei den postmenopausalen. Ich kann mir vorstellen, dass der Vorteil verschwindet, weil wir hier die aggressiveren Verläufe mit den früheren Rezidiven haben, die wir verhindern. Aber das ist spekulativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Eine Ergänzung dazu, Frau Lüftner, oder okay? – Alles klar. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich möchte zur vorsichtigen Herangehensweise mahnen. Ich möchte die Kollegen aus der Klinik daran erinnern, wir reden nicht über die Zulassung dieses Präparates, sondern wir reden über den Zusatznutzen. Der Zusatznutzen muss einer

sehr strengen Evidenzprüfung unterzogen werden. Ob man die Metaanalysen aus älteren Studien, Tamoxifen, Aromataseinhibitoren, so zwanglos übertragen kann, Herr Wörmann, weiß ich nicht. Denn sie sind schon im Spiel. Das heißt, wir reden über eine On-Top-Situation. Ich möchte nicht vom Tisch wischen, dass es grundsätzlich eine Chance, eine Wahrscheinlichkeit, eine Hoffnung auf eine Verbesserung gibt. Aber sie bildet sich nicht annähernd in der Tendenz im Overall Survival ab. Vielleicht sehen wir nur, wie Herr Emons vorhin sagte, das Phänomen einer Verschiebung. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Rezidive laufen in der Frühphase zunächst auseinander. Aber in der späten Phase, nach 32 Monaten, laufen sie zumindest bei den prämenopausalen Patientinnen wieder zusammen. Das heißt, da haben wir Zweifel an der dauerhaften Effektivität. Umso wichtiger ist, finde ich, dass man das Nebenwirkungsprofil betrachtet, das an ein waschechtes Zytostatikum erinnert, mit Alopezie, mit schweren Diarrhöen, mit schwerer Fatigue, mit schwerer Erkrankung des Blutbildungssystems. Das sind ernsthafte Einschränkungen der Lebensqualität. Wir sehen das auch in einer Abbruchrate. Noch einmal: Wir reden nicht über die Verfügbarkeit dieser Substanz in der klinischen Realität, sondern wir reden über den Zusatznutzen zum jetzigen Zeitpunkt. Da sehen wir einfach zu viele Fragezeichen, um den Zusatznutzen für den jetzigen Zeitpunkt zu bestätigen. Wir sagen: Lasst uns die weiteren Datenschnitte abwarten, ob sich das auf Dauer tatsächlich in einen echten Benefit für die Patientinnen umsetzt. Das ist die klare Haltung der AkdÄ.

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

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Ich möchte auf zwei Punkte eingehen, erstens auf die Tatsache, dass das Overall Survival, das Gesamtüberleben, noch nicht vorliegt. Das invasive fernmetastasenfreie Überleben ist ein anerkannter Endpunkt, um zu akzeptieren, dass diese Therapien frühzeitig zugelassen werden, damit diese Patientinnen davon profitieren. Dass zum jetzigen Zeitpunkt kein Vorteil für das Überleben da ist, spricht in keiner Weise dafür, dass es keinen Zusatznutzen gibt. Denn schon jetzt profitieren die Patientinnen davon, dass bezüglich der Rezidive, gerade der Fernmetastasen, die sie in den palliativen Zustand überführen, eine deutliche Chance auf Heilung besteht, die jede Patientin nutzen möchte. Ich denke, es ist ganz wichtig, das zu betonen.

Das Zweite. Gerade wurde gesagt, die schweren Nebenwirkungen sind vergleichbar denen bei einer Chemotherapie. Das möchte ich gerne von Professor Wörmann und Professor Lüftner kommentiert sehen. Das Feedback von Therapeuten an uns für die kombinierte Therapie ist einfach so, dass die Diarrhö, die in der MONARCH-E Grad 1/2 war, während sie zum Abbruch führte, sehr gut zu beherrschen ist. Das ist ein früher Indikator, die Therapie so gut einzustellen, dass sie über zwei Jahre in der adjuvanten Therapie durchgeführt werden kann. Mit anderen Worten: Ein Vergleich mit der Chemotherapie ist aus unserer Sicht nicht angebracht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Stoffregen. – Frau Professor Lüftner, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Es ist vielleicht nachvollziehbar, da ich als Therapeutin in den Gremien des G-BA den Vergleich von einem CDK4/6-Inhibitor mit Chemotherapie allzu oft gehört habe, dass ich nicht mehr gutheißen kann, dass man diese falsifizierenden Vergleiche heranzieht. Davon will ich mich wirklich distanzieren.

Das Zweite. Es ist schon nachzuvollziehen, dass die besten Daten, die wir haben, aus den Overviews kommen. Das sind die einzigen, wo es Overall Survival gibt. In keiner der einzelnen Studien, zumindest nach meinem Kenntnisstand, von Als und Tamoxifen und mit oder ohne GnRH-Analagon hat man Gesamtüberleben als primären Endpunkt gehabt. Das zu fordern, wäre immerhin neu. Das haben wir aus den Overviews und aus der Cochrane Collaboration.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte etwas klargestellt haben. Mir scheint die Herangehensweise der AkdÄ grundsätzlich anders als die der DGHO zu sein. Wir als G-BA haben uns festgelegt, dass wir in der kurativen Therapiesituation, also in frühen Therapien, Rezidive aufgrund des Umschlagens von einer kurativen in eine palliative Situation für patientenrelevant halten. So beraten wir auch. Bei der AkdÄ habe ich deutlich herausgehört – es war hochinteressant –, dass es sehr kontroverse interne Diskussionen gibt. Im Endeffekt habe ich das so verstanden – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe –, dass Sie im Prinzip darauf abheben, es muss sich im Gesamtüberleben zeigen, damit es ein echter Vorteil ist. Was dazwischen mit den Patientinnen passiert, ob sie noch in der kurativen Situation sind oder nicht mehr, ist im Endeffekt nicht ausschlaggebend. So habe ich Sie verstanden. Das wollte ich bestätigt haben.

Frau Lüftner und Herrn Wörmann mit ihren Auslassungen zum Benefit von Aromataseinhibitoren und Tamoxifen aus Übersichtsuntersuchungen habe ich auch so verstanden, aber dass man aufgreift, dass man bei den bisherigen Standards keine Benefits gezeigt hat, oft überhaupt keinen Overall Survival Benefit, und wenn, dann einen, der in der Größenordnung geringer als das ist, was bei einer Add-on-Therapie gezeigt wurde. Habe ich richtig verstanden, dass es Ihnen überhaupt nicht darauf ankam, zu sagen, man muss Overall Survival sehen, und so und so sind die Daten, sondern dass Sie das in ein Verhältnis setzen wollten, wie man bisher in der adjuvanten Situation vorgegangen ist? Vielleicht müssen wir 10, 15 oder 20 Jahre warten – Gott sei Dank –, bis wir verwertbare Daten zum Gesamtüberleben haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Frau Weisel – formerly named Lüftner. Frau Professor Lüftner, bitte. – Sie sind noch stumm.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Jetzt haben Sie mich so durcheinandergebracht, dass ich fast gar nichts mehr sagen will.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie waren mit dem Vergleich der Nebenwirkungen zur Chemotherapie schon ziemlich angefressen. Jetzt habe ich Sie final beeinträchtigt.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Herr Vorsitzender, tatsächlich ist das so, ich war angefressen. Ich kann es nicht mehr hören, dass die CDK4/6-Inhibitoren mit Chemotherapie verglichen werden. Das ist völlig neben dem Alltag. Tatsache ist, die Daten, die wir zum Gesamtüberleben haben, sind im Wesentlichen aus den großen Oxford-Overviews, ansonsten haben wir disease-free, event-free oder metastasis-free Survival aus den Studien, weil die Events beim hochrisikohormonrezeptorpositiven Mammakarzinom tatsächlich 10 oder 15 Jahre auf sich warten lassen. Allein durch die Overviews wissen wir, dass es Spätrezidive mit einer Inzidenz von 1 Prozent pro Jahr überhaupt gibt. Das ist völlig richtig. Deswegen ist es immer gut, lange zu beobachten. Es ist immer gut und selbsterklärend, dass man gerne Overall Survival hätte. Aber in dieser Situation muss man letztendlich mit den Events arbeiten, die, wie gerade von Frau Müller so schön gesagt, von der kurativen in die palliative Situation münden. Darum geht es. Denn danach sind – nun bin ich hart – die Messen gelesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich weiß nicht, warum Frau Professor Lüftner so angefressen ist, wenn man nur die Tatsachen zitiert. Ich weiß nicht, bei welchen Small Molecule Thyroxinkinaseinhibitoren oder anderen monoklonalen Antikörpern Alopecie, schwere Fatigue, Zusammenbruch des blutbildenden Systems, schwere interstitielle Lungenerkrankungen vorkommen. Das erinnert mich – ich bin Pharmakologe, wie Sie alle wissen – schlichtweg an die Nebenwirkungen eines Chemotherapeutikums, deutlich mehr als an die anderen Substanzen, die ich gerade genannt habe.

Ich möchte auf Frau Müller antworten. Sie hat gefragt: Gibt es einen Paradigmenwechsel in der AkdÄ? Selbstverständlich gibt es ihn nicht. Alle, die wir hier heute sitzen, und alle in der

Onkologie sind uns im Klaren, dass das oberste Ziel einer onkologischen Therapie immer das Overall Survival mit Erhalt einer möglichst guten Lebensqualität ist. Wir sind bereit, den Weg mitzugehen, wenn wir Surrogatvariablen wie Rezidivverringerung oder Verlängerung bis zum Auftreten von Rezidiven haben. Aber die müssen letztendlich irgendwann durch die beiden anderen Variablen verifiziert oder validiert – so würde ich als Labormensch sagen – werden. Das haben wir in diesem Fall einfach nicht. Ich betone noch einmal: Wir reden heute nicht über die Verfügbarkeit oder die Zulassung dieses Medikaments. Das ist erledigt. Wir reden über den Zusatznutzen. Die Nebenwirkungsrate mag im Bereich von einigen Prozent liegen. Ich erinnere noch einmal – ich habe es vorhin schon gesagt –: Wir sind in einem offenen Design. Das heißt, die Patientinnen haben große Erwartungen an eine positive Wirksamkeit. Trotzdem brechen sie wegen der Nebenwirkungen diese Medikation ab. Das finde ich auch aus klinischer Sicht bemerkenswert. Das muss in die Bewertung des Zusatznutzens einfließen. Denn über nichts anderes reden wir. Wir reden darüber: Was wissen wir zum jetzigen Zeitpunkt über den Zusatznutzen? Es muss einfließen, dass ein nicht geringer Prozentsatz von Patientinnen die Behandlung, von der sie sich mit Sicherheit eine Verbesserung ihrer Situation versprechen, abbrechen, obwohl sie wissen, sie sind in der erfolversprechenden Behandlungsgruppe. Ich finde, das darf man nicht unter den Teppich kehren. Noch einmal: Wir in der AkdÄ sind ebenso optimistisch. Aber wir sagen: Der Zeitpunkt für eine wirklich zuverlässige Bewertung eines Zusatznutzens ist zu früh. Dementsprechend plädieren wir dafür, dass diese Diskussion zum Beispiel in zwei Jahren wiederholt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will nicht die ganze Diskussion aufnehmen. Frau Müller, Sie hatten die Frage gestellt, ob wir von uns aus, was Leitlinien angeht, den Endpunkt krankheitsfreies Überleben infrage stellen. Das würden wir nicht tun. In der adjuvanten Situation ist es weiterhin ein valider Endpunkt, so wie es auch mit den verschiedenen Zulassungsbehörden diskutiert worden war. Das heißt überhaupt nicht, dass das Gesamtüberleben nicht immer angeschaut werden muss. Aber gerade beim Mammakarzinom gibt es ein relativ hohes Risiko für Zweitneoplasien. Ist der Einfluss einer Therapie in der Beurteilung dessen, was sie bei dieser Erkrankung direkt macht, im krankheitsfreien Überleben gut abgebildet? Das ist das, warum wir auch in den Leitlinien beim Mammakarzinom mit den Gynäkologen gut übereinstimmen. Das krankheitsfreie Überleben ist für uns der valide Endpunkt für die adjuvante Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Gerade wurden 6 Prozent Abbrüche genannt. Bei den prämenopausalen Patientinnen haben wir 12,5 Prozent Abbrüche wegen UE und bei den postmenopausalen Patientinnen 22 Prozent Abbrüche wegen UE – nur um die Zahlen zu nennen.

Ich hätte eine Frage an die Kliniker. Wir haben relativ lange darüber diskutiert, ob zwei oder drei Jahre lange genug sind, mit Blick auf die Beobachtungszeit, und: Wann treten Rezidive auf?

Ein anderer Aspekt – Herr Mühlbauer hat ihn soeben genannt – ist die Frage: Wir haben quasi keine Beobachtungszeit nach der Abemaciclib-Therapie. Welche Rolle spielt es in diesem Kontext, dass wir nicht wissen, wie sich die Rezidive entwickeln, wenn die Abemaciclib-Therapie beendet wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lüftner oder Herr Wörmann, können Sie dazu etwas sagen?

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO] schüttelt den Kopf)

Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich finde es extrem eigenartig, und es hat etwas Suggestives. Für mich stellt sich hier die Frage, suggerieren Sie eine Form von Rebound. Ich wüsste gar nicht, was ich zu erwarten habe, außer dass ich die Mehrzahl der Rezidive mit dieser Nachbeobachtungszeit bei all dem, was ich aus der Datenlage weiß, schon hinter mir habe. Was ich hinter mir habe, kann ich nicht vor mir herschieben. Das heißt, die Frage widerspricht meinem biologischen Verständnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Emons.

**Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ):** Man kann sich das so denken, dass unter der Abemaciclib-Therapie die Rezidive zwar auch mikroskopisch auftreten, aber nicht manifest werden. Mit dem Absetzen kommen sie plötzlich. Wir sind mit 28 Monaten in einem kritischen Bereich, wo sie klinisch manifest werden können. Insofern ist das Zurückgreifen auf die alten Aromatasehemmer- und Tamoxifen-Daten nicht statthaft. Das ist eine neue Situation. Man muss ein bisschen zuwarten. Beim Mammakarzinom gibt es sicher nicht die Beispiele, aber beim Ovarialkarzinom haben wir wiederholt erlebt, dass vorübergehend tolle Verbesserungen da waren und die sich nach zwei, drei Jahren in Wohlgefallen aufgelöst haben. Deswegen raten wir zu einer gewissen Zurückhaltung, hoffend, dass wir unrecht haben.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Was wir als Hypothese in den Raum werfen, könnten wir auf jegliche adjuvante Therapie bei jeglichem Tumor extrapolieren. Wenn wir es behandeln, haben wir es unter Kontrolle, und anschließend blüht es auf. Es gibt keinen Anhalt dafür, dass wir das annehmen dürfen. Tut mir leid, ich bin heute vielleicht tatsächlich angefressen, aber es liegt an der Sitzung. Das ist Kopfkino. Das hat nichts mit validen Daten zu tun.

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich höre, was Herr Emons und Herr Mühlbauer sagen. Ich bin erstaunt, auch als Hersteller mit dem Bias, den ich nun einmal habe. Wir reden von einer adjuvanten Therapiesituation. Wir reden von Patientinnen, die in einem Arzt-Patienten-Gespräch sich darüber unterhalten: Diese Option gibt es, es gibt die Aromatasehemmer, es gibt Tamoxifen, das sind die Aussichten. Hier gibt es eine neu zugelassene Therapieoption. Wir wissen, es gibt unerwünschte Ereignisse, die man ansprechen wird und ansprechen muss. Wir wissen auch, dass ein großer Teil davon nach Leitlinien entsprechend gut behandelt werden kann. Deswegen sehen Sie auch mich etwas erstaunt ob der negativen Bewertung, die an dieser Stelle vonseiten der AkdÄ kommt. Denn was sagen die Daten? Ich gehe zurück auf das, was ich im Eingangsstatement gesagt habe. Es gibt den Zusammenhang der Frührezidive. Frührezidive erwischen wir ganz gut mit den Daten für diese Hochrisikopatientinnen, wie wir Ihnen schon gezeigt haben. Die Option, die man den Patientinnen damit geben kann, ist, zu wissen, die Wahrscheinlichkeit für Rezidive wird kleiner. Bei einem Frührezidiv bin ich automatisch nicht mehr in einem kurativen Setting, sondern sofort in einer palliativen Situation. Der Brustkrebs ist zurück. Die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu versterben, ist sehr hoch, wenn Rezidive auftreten, wenn wir im palliativen Setting sind. Dann muss ich logischerweise anders bewerten. Die Diskussion um das Gesamtüberleben ist sehr wichtig, natürlich, aber an dieser Stelle sicherlich nicht passend zu dem Therapiesetting, in dem wir uns befinden.

Bezüglich der Abbruchraten würde ich gerne an Herrn Stoffregen übergeben, der sich auch zu den unerwünschten Ereignissen äußern und das in den Kontext setzen möchte: „Was ist viel, was ist wenig?“, wenn das für Sie okay ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stoffregen ist ohnehin der Nächste in der Rednerliste. Bitte schön, Herr Stoffregen.

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Ich möchte auf die Abbruchraten eingehen. Es ist elementar in der adjuvanten Therapie, dass Therapien für alle Patientinnen durchgeführt werden und dass sie zumindest den Standard bekommen. Bevor wir eine Zahlenschlacht anfangen zwischen 22, 45

oder 6 Prozent, möchte ich verdeutlichen, dass wir auf die 6 Prozent Patientinnen eingehen, die beides kombiniert abgebrochen haben. Faktisch ist es so, dass besonders die postmenopausalen Patientinnen betroffen waren und vor allen Dingen im ersten Monat, und das Ganze noch nicht einmal aufgrund der erhöhten Grade, Grad 3 oder Grad 4, sondern bei Grad 1 und Grad 2, was zur größeren Verwunderung geführt hat und zu der Interpretation, dass im Studiensetting, wo der hochpositive Vorteil für diese Patientinnen noch nicht zu erkennen war, die Neigung dieser Patientinnen gerade wegen Diarrhö und Fatigue frühzeitig abzubrechen, als noch eine Dosiseinstellung oder eine Anpassung zu erwarten, besonders hoch war. Auch diese Patientinnen werden profitieren. Insgesamt ist die Abbruchrate mit 6 Prozent, wie schon gesagt wurde, nicht schön, aber akzeptabel. Ich möchte aber betonen, dass der überwiegende Anteil dieser Patientinnen trotzdem weiterhin außerhalb der Studie in den Bedingungen die Standardtherapie bekommen hat, also keinerlei Nachteil in Kauf genommen hat. Trotz allem, inklusive aller Probaten, ist ein hochsignifikanter Vorteil für die Reduktion der Rezidive, für die Reduktion der Fernmetastasen und damit deutlich die Chance auf Heilung mit einem anerkannten Endpunkt, ein invasives, fernmetastasenfreies Überleben, gegeben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Stoffregen. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Vielen Dank. – Ich bin einfach erstaunt über die Wendung. Wir waren uns vor einiger Zeit in der wissenschaftlichen Welt ziemlich einig, dass Overall Survival und Lebensqualität die entscheidenden Variablen sind, um eine onkologische oder hämatologisch-onkologische Therapie zu bewerten und einzuschätzen. Das progressionsfreie über rezidivfreie Überleben, wie immer wir es nennen wollen, haben wir stets als eine „Krücke“ akzeptiert, wenn wir das Erkennen einer Tendenz sahen und sagten: Wir müssen das überbrücken. In diesem Fall haben wir überhaupt keine Tendenz, selbst wenn der Beobachtungszeitraum kurz ist. Ich wiederhole das. Ich habe selten in einer Anhörung – das möchte ich anmerken, so langsam werde auch ich ein bisschen unmutiger – „Wahrscheinlichkeiten“, „Chancen“, „Hoffnungen“ gehört. Das ist nicht die Evidenz, die wir zu bewerten haben. Wir haben die Evidenz zu bewerten, was wir letztendlich den Patientinnen und Patienten Gutes tun. Das wissen wir in diesem Falle einfach noch nicht, mit der Betonung auf „noch“. Herr Emons hat gesagt, wir sind optimistisch. Aber das reicht nicht. Wir haben die Evidenz und nicht die Hoffnung zu bewerten. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Bevor wir jetzt alle am Ende des Tages inkommodiert sind, will ich die Aufgabenstellung hier klarmachen. Wir, das Beschlussgremium, haben am Ende zu bewerten, ob wir über Erwartungen, Chancen, Hoffnungen sprechen oder über zumindest rudimentär belastbare Evidenz. Wir brauchen uns auch nicht über die Bezeichnung von Nebenwirkungen als Chemotherapie-ähnlich zu unterhalten. Wir haben schon 488 Bewertungen bei den Cicliben gemacht. Ich kann sagen, dass jedenfalls ich das aus meinem Sprachgebrauch getilgt habe. Als wir die ersten Ciclibbewertungen hatten, haben wir wegen dieser Nebenwirkungsprofile über einen geringeren Nutzen diskutiert. Ich habe mittlerweile gelernt, dass es sicherlich manifeste und ernsthafte Nebenwirkungen sind. Ob man die am Ende so oder so bezeichnet, ist eine Frage, die in 15 Beschlüssen mittlerweile mit der entsprechenden sprachlichen Glättung hinreichend erfolgt ist. Für mich ist der entscheidende Punkt – das will ich ganz einfach sagen –: Ist es so, dass wir nach 28 oder 30 Monaten sagen können, wir haben den Berg der Frührezidive hinter uns, und danach wird sich das im normalen Verlauf entwickeln? Das ist die Frage. Dahinter steht die Frage: Wie übersetze ich das nach 10 Jahren oder wann auch immer in irgendwelche OS-Vorteile? Heute können wir sie in dieser adjuvanten Therapiesituation mit Sicherheit noch nicht verlässlich beantworten. Vor diesem Hintergrund sehe ich für wechselseitige Inkommodation jetzt nicht unbedingt den Anlass. – Herr Wörmann, Sie dürfen nun versöhnen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das kann ich einfach machen. – Ich wollte meine Reputation retten. Frau Nink und ich hatten gerade unterschiedliche Zahlen bezüglich der Abbruchraten genannt. Die Zahl von 6, genau 6,5 Prozent Abbrüche im Abemaciclib-Arm bezogen sich auf

die spezifischen Abemaciclib-Abbrüche. Das sind die Daten, die zuletzt im „Annals of Oncology“ 2022 publiziert worden sind. Da war die Rate im Kontrollarm 1 Prozent. Wir wissen natürlich, Frau Nink, dass Aromatasehemmer unfreundliche Medikamente sind. Es gibt eine Kollegin aus Dronten, die auf einem Kongress einmal gesagt hat: Wenn wir ehrlich sind, müssen wir sagen, es gibt mehr Frauen mit Nebenwirkungen als solche ohne Nebenwirkungen. Hier ging es speziell um die, die zusätzlich drauf sind. Wir bezogen uns auf die Publikation „Annals of Oncology“, zuletzt im Sommer publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, bitte. – Ich höre Sie nicht, Frau Nink.

**Frau Nink:** Mikrofon anmachen hilft in der Regel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind jetzt alle ein bisschen gereizt, außer Frau Kretschmer. Die ist noch tiefenentspannt, die ist noch gut gelaunt. – Bitte schön, Frau Nink.

**Frau Nink:** Die Zahlen, die ich zitiert habe, sind die Abbrüche wegen UE, und zwar jegliche Abbrüche, in den einzelnen Populationen, die wir betrachtet haben, die möglicherweise andere sind als die, die Sie in der Publikation hatten, Herr Wörmann – nur um klarzumachen, welche Zahlen das sind. Für uns ist entscheidend, dass es offensichtlich ein UE gegeben hat, das so schwerwiegend war, dass ein Abbruch stattgefunden hat. Uns geht es um das UE an dieser Stelle, als Marker für ein UE, das offensichtlich eine gewisse Relevanz hatte.

Ansonsten hätte ich noch eine Frage zu einem anderen Thema. Ich weiß nicht genau, ob ich sie jetzt stellen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, stellen Sie sie. Sie dürfen alles.

**Frau Nink:** Es ist eine Frage an den pU. Es geht um die nachgereichten Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten. Da hatten wir einige Unklarheiten im Dossier, die dazu geführt haben, dass wir die Daten nicht heranziehen konnten. Durch die Stellungnahme haben sich einige Punkte geklärt. Zum Beispiel wissen wir jetzt, dass der gesamte Zeitraum betrachtet wurde. Es gibt entsprechende Analysen, die die konstruierten Zeitpunkte auflösen. Ein Punkt war, dass wir nicht genau wussten, wie viele Patientinnen in die Analyse eingegangen sind. Das haben wir so verstanden – das wäre die Frage an den pU –, dass in den Analysen, die Sie nachgereicht haben, die Endangabe zur Baseline immer die Anzahl der Patientinnen ist, die ein Baseline plus einen Folgewert hatten und dann in die Analyse eingegangen wären. Das würde ich gerne zur Sicherheit wissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das für den pU beantworten? – Herr Langer, bitte.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Da gehen Sie richtig vor, Frau Nink. Wir machen die Change von der Baseline. Da müssen natürlich beide Werte vorgelegen haben, ja.

(Frau Nink: Danke!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich stelle fest, dass Frau Professor Lüftner wieder gelacht hat. Sie ist wieder fröhlich. Herr Wörmann, Sie hatten den Daumen nach oben gezeigt, jetzt ist er nach unten. Das war die alte Wortmeldung?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Ja!)

Dann haben wir alle beglückt. Frau Kretschmer, Sie dürfen jetzt das Glück in Worte fassen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich darf zusammenfassen. – Meine Damen und Herren, ja, es war eine sehr intensive Diskussion, eine emotionale Diskussion. Tiefenentspannt bin ich auf keinen Fall, Herr Hecken. Das muss eine Missinterpretation meiner Körperhaltung sein. Ich bin deshalb nicht tiefenentspannt, weil ich der Meinung bin, dass Abemaciclib in der Kombination mit der endokrinen Therapie tatsächlich ein Schritt nach vorne in der Therapie der Frauen ist. Ich bin positiv gestimmt, was wir hier als Zusatzindikation für Abemaciclib in die Versorgung

bringen können. Die Daten, die wir zeigen – das, glaube ich, ist aus der Diskussion hervorgegangen –, sind, dass wir das Risiko für Rezidive gerade bei diesen Hochrisikopatientinnen bedeutsam reduzieren können, um die Hälfte bei den prämenopausalen, um ein Viertel bei den postmenopausalen Patientinnen. Es ist damit zu rechnen, dass sich die Daten weiter stabilisieren und wir damit die entscheidenden Parameter in dem adjuvanten Setting deutlich nachweisen können, dass wir den Zusatznutzen haben.

Wir rechnen damit, dass die OS-Daten kommen. Ich habe Ihnen gesagt: nach 650 Ereignissen oder spätestens nach 10 Jahren, wahrscheinlich schon eher. Das ist das, was mir meine US-Kollegen zugeflüstert haben. Das, was sie wissen können, werden wir haben können. Aber es ist im adjuvanten Setting absolut nicht das, was erwartet wird. Es wäre schön, wenn es so wäre. Die Endpunkte, die Sie sehen und wo wir signifikante Effekte haben, sind das, was für die adjuvante Therapie in der Nutzenbewertung die Relevanz bedeutet.

Unerwünschte Ereignisse sind da, ja. Über die Abbruchraten haben wir gesprochen. Aber ich glaube, das ist im Patienten-Arzt-Gespräch das, was besprochen werden muss. Sicherlich ist es auch eine Frage der Anwendung und der Erfahrung – die spielt dort eine Rolle –, dass man mit den Abbruchraten – ich benutze das Wort „Ausblick“ – in der Zukunft sicherlich besser umgehen kann. Noch einmal: Nach 20 Jahren mit viel Erfahrung bei den Aromatasehemmern und Tamoxifen werden wir mit Abemaciclib hoffentlich viele Jahre lang für die Frauen positive Effekte zeigen können, womit die Erfahrung im Umgang mit den unerwünschten Ereignissen eine bessere wird.

In der Summe, Päckchen gepackt, Schleife drumgemacht: Wir sind mit Abemaciclib für uns in einem Bereich des beträchtlichen und erheblichen Zusatznutzens, weil wir nicht nur die Daten haben, die für den beträchtlichen und erheblichen Zusatznutzen sprechen, sondern wir auch davon sprechen, was es für die Frauen bedeutet, die eine zusätzliche Chance haben, in der Zukunft Heilung zu bekommen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Kretschmer! Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben! Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich wägen und in die Bewertung einbeziehen.

Damit schließen wir diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 13:20 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2020-B-220 Abemaciclib**

Stand: Oktober 2020

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

### Abemaciclib

[zur adjuvanten Behandlung des HR- positiven und HER2- negativen Brustkrebses im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko]

#### 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 <ul style="list-style-type: none"><li>- Hormonrezeptor (HR-)-negative Mammakarzinom</li><li>- für das HER2/neu-positive Mammakarzinom</li><li>- für das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom</li></ul>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Strahlentherapie</li></ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<b>Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie)</b> , zuletzt geändert am 20. November 2014: Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs  <b>Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung)</b> , in Kraft getreten am 20. März 2019 <ul style="list-style-type: none"><li>- Protonentherapie beim Mammakarzinom</li></ul> <b>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau</li></ul>
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 Verzenios®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.
<b>Antiestrogene</b>	
Tamoxifen L02BA01 z.B. Tamoxifen AbZ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms</li> <li>- [...]</li> </ul>
<b>Aromataseinhibitoren</b>	
Anastrozol L02BG03 generisch	Anastrozol ist angezeigt für die: <ul style="list-style-type: none"> <li>- [...]</li> <li>- Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen</li> <li>- Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.</li> </ul>
Exemestan L02BG06 generisch	Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptorpositiven, invasiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. [...]
Letrozol L02BG04 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom.</li> <li>- Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.</li> <li>- [...]</li> </ul> <p>Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.</p>

<b>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga</b>	
Leuprorelin L02AE02 z.B. Enantone-Gyn®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.</li> <li>- [...]</li> </ul>
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex®-Gyn	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.</li> <li>- [...]</li> </ul>
Triptorelin L02AE04 Pamorelin® LA 3,75 mg	<p><u>Mammakarzinom</u> Zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidiv-Risiko, für die der prämenopausale Status nach Chemotherapie bestätigt ist.</p>
<b>Zytotoxische Chemotherapien</b>	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	<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"> <li>- Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie</li> <li>- [...]</li> </ul>
Docetaxel L01CD02 generisch	<p>Brustkrebs Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- operablem, nodal positivem Brustkrebs,</li> <li>- operablem, nodal negativem Brustkrebs.</li> </ul> <p>Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. [...]</p>
Doxorubicin L01DB01 z.B. Adrimedac®	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom.</li> <li>- [...]</li> </ul> <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Epirubicin L01DB03 generisch	<p>Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom</li> <li>- [...]</li> </ul>

Fluorouracil L01BC02 Ribofluor®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms</li> <li>- [...]</li> </ul>
Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat-me- dac	<p>Mammakarzinome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.</li> </ul> <p>[...]</p>
Paclitaxel L01CD01 generisch	<p><u>Mammakarzinom</u></p> <p>Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.</p> <p>[...]</p>
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®	<p>Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom.</li> <li>- [...]</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

## **Vorgang: 2020-B-220 (Abemaciclib)**

Auftrag von:           Abteilung Arzneimittel  
Bearbeitet von:       Abteilung Fachberatung Medizin  
Datum:                 8. September 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews .....	15
3.3 Systematische Reviews.....	16
3.4 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	45
Referenzen .....	47
Anhang .....	49

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AC</b>	Adriamycin/Cytoxan
<b>AI</b>	Aromatase-Inhibitor
<b>AMED</b>	Allied and Complementary Medicine Database
<b>ANA</b>	Anastrozol
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
<b>BAnz</b>	Bundesanzeiger
<b>BL</b>	Baseline
<b>CDSR</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>CENTRAL</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>CES-D</b>	Center for Epidemiological Studies – Depression Scale
<b>CGPP</b>	Clinical Guidelines Practice Portal
<b>CINAHL</b>	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
<b>CMF</b>	Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil
<b>CTX</b>	Chemotherapy
<b>DFS</b>	Krankheitsfreies Überleben
<b>DKG</b>	Deutsche Krebsgesellschaft
<b>DKH</b>	Deutsche Krebshilfe
<b>ECRI</b>	ECRI Guidelines Trust
<b>EK</b>	Expertenkonsens
<b>EORTC QLQ</b>	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire
<b>Embase</b>	Excerpta Medica Database
<b>ER</b>	Östrogenrezeptor
<b>ES</b>	Endocrine Subscale
<b>EXE</b>	Exemestan
<b>FACIT</b>	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
<b>FACT</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy
<b>FU</b>	Follow-Up
<b>G</b>	Grading
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>GnRH<sub>a</sub></b>	Gonadotropin-releasing hormone agonist

<b>GoR</b>	Grade of Recommendations
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
<b>Gy</b>	Gray
<b>HER2</b>	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
<b>HR</b>	Hormonrezeptor
<b>HR-QOL</b>	Health-Related Quality of Life
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>LASA</b>	Linear Analogue Scale Assessment
<b>LET</b>	Letrozol
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>LoE</b>	Level of Evidence
<b>MEDLINE</b>	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
<b>MENQOL</b>	Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire
<b>NA</b>	Not Applicable
<b>NCCP</b>	National Cancer Control Programme
<b>NCEC</b>	National Clinical Effectiveness Committee
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NR</b>	Not Reported
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OS</b>	Gesamtüberleben
<b>PACIS</b>	Personal Adjustment to Chronic Illness Scale
<b>PFS</b>	Progressionsfreies Überleben
<b>PgR</b>	Progesteronrezeptor
<b>PL</b>	Placebo
<b>PMRT</b>	Postoperative Strahlentherapie
<b>QOL</b>	Quality of Life
<b>RCP</b>	Royal College of Physicians
<b>RCT</b>	Randomisierte kontrollierte Studie Randomized Controlled Trial
<b>RSCL</b>	Rotterdam Symptom Checklist
<b>RTX</b>	Radiotherapy
<b>SCL</b>	Symptom Checklist Depression Scale
<b>SF-36</b>	Short Form 36-Item Health Survey

<b>SGB</b>	Sozialgesetzbuch
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SUE</b>	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
<b>TAM</b>	Tamoxifen
<b>TC</b>	Docetaxel/Cyclophosphamid
<b>TOR</b>	Toremifen
<b>TRIP</b>	Turn Research into Practice Database
<b>UE</b>	Unerwünschte Ereignisse
<b>VAS</b>	Visual Analogue Scale
<b>WHO</b>	World Health Organization

## **1 Indikation**

Adjuvante Behandlung von Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, HER2-negativen frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am am 09.11.2018 durchgeführt, die Folgerecherchen am 10.02.2020 und 17.06.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 3591 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020 [5].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 15. August 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5), Inkrafttreten. 1. Januar 2020

#### **1.4.3 Strahlentherapie des Brustkrebses**

##### 1.4.3.1 Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Die perkutane Strahlentherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Eine homogene Nachbestrahlung des verbleibenden Brustgewebes einschließlich der angrenzenden Thoraxwand ist nach brusterhaltendem operativen Vorgehen grundsätzlich indiziert. Eine zusätzliche lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes senkt in allen Altersgruppen die lokale Rezidivrate ohne zu einem signifikanten Überlebensvorteil zu führen.

Bei älteren Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko soll unter Abwägung der Vor- und Nachteile über die Durchführung einer Boostbestrahlung entschieden werden. Bei älteren Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko, die eine adjuvante endokrine Therapie erhalten, kann unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der Verzicht auf eine perkutane Bestrahlung erwogen werden.

Das Konzept zur adjuvanten Strahlentherapie, insbesondere bei geplantem Einsatz einer hypofraktionierten Strahlentherapie versus einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie, ist patientenbezogen interdisziplinär festzulegen.

Bei Wahl einer Hypofraktionierung sollte ein in Studien geprüftes Fraktionierungsschema verwendet werden.

##### 1.4.3.2 Strahlentherapie nach Mastektomie

Eine postoperative Radiotherapie der Thoraxwand senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko. Sie ist insbesondere bei folgenden Konstellationen indiziert:

- bei Patientinnen mit T3/T4-Tumoren, inklusive inflammatorisches Karzinom,
- bei Befall von vier und mehr axillären Lymphknoten,
- bei inkompletter Tumorentfernung (R1-/R2-Resektion).

Nach primärer systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie, richten.

##### 1.4.3.3 Strahlentherapie der Lymphabflusswege

Bei der individuellen Entscheidungsfindung über eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ist zwischen dem Risiko eines lokoregionären Rezidivs und dem Risiko der erhöhten Morbidität abzuwägen.

Eine Indikation für eine Bestrahlung der Axilla besteht nur bei markoskopischem Resttumor der Axilla (R2).

Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten wird empfohlen bei:

- Befall von vier und mehr axillären Lymphknoten,
- Befall des Level III der Axilla,
- Indikation zur Bestrahlung der Axilla.

Bei ein bis drei befallenen axillären Lymphknoten ist die Entscheidung zur Radiotherapie unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren zu fällen.

#### **1.4.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie)**

Für alle Patientinnen muss nach individueller Nutzen-Risikoabwägung die Einleitung einer adjuvanten systemischen Therapie geprüft werden.

Die Entscheidung über die Empfehlung einer adjuvanten Therapie richtet sich nach den individuell vorliegenden prognostischen und prädiktiven Faktoren. Dazu gehören insbesondere das Grading und gegebenenfalls weitere tumorspezifische Kriterien z. B. Proliferationsfaktoren, die in ihrer Bedeutung als prognostische Marker international kontrovers diskutiert werden, der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status, die Tumorgroße, der Lymphknotenstatus und der Menopausenstatus, Alter und Komorbidität sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Die betroffenen Patientinnen müssen unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet werden.

Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Patientinnen, unabhängig vom Menopausenstatus, die alle die folgenden Bedingungen erfüllen müssen:

- Patientinnen mit 35 Jahren oder älter,
- Tumordurchmesser  $\leq 2$  cm,
- Grading I,
- positiver Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor),
- negativer HER2-Status,
- negativer Lymphknotenstatus.

Alle anderen Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko.

Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus soll eine endokrine Therapie erhalten.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Chemotherapie muss in ausreichend hoher Dosierung und ausreichend lange erfolgen.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptorpositivem Befund ist entweder die alleinige endokrine Therapie oder die Kombination von Chemotherapie mit endokriner Therapie zu erwägen.

Bei Patientinnen mit HER2 positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder LK Befall) soll eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen.

Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil der systemischen Therapie.

#### 1.4.4.1 Differenzierter Einsatz der endokrinen Therapie

Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus soll eine endokrine Therapie erhalten, die mindestens fünf Jahre fortgeführt wird. Zum Einsatz kommen für das jeweilige Anwendungsgebiet geprüfte und zugelassene Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen sowie individueller Risiken und Komorbiditäten.

In Abhängigkeit vom Menopausenstatus sollen folgende Therapieregime angeboten werden:

##### I. Für die ersten 5 Jahre der Therapie

Bei prä- und perimenopausalem Status:

Tamoxifen für 5 Jahre

Bei postmenopausalem Status:

Folgende Therapieregime sind einsetzbar:

- Sequentielle Therapie für 5 Jahre (Tamoxifen gefolgt von Aromataseinhibitor bzw. Aromataseinhibitor gefolgt von Tamoxifen),
- Tamoxifen für 5 Jahre,
- Aromataseinhibitor für 5 Jahre.

Sofern aufgrund von Nebenwirkungen, Änderungen der individuellen Risikokonstellation bzw. Auftreten von Komorbiditäten die Fortführung der vereinbarten Therapie nicht möglich ist, sollte ein Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tamoxifen oder Aromataseinhibitor) vor einem endgültigen Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

##### II. Erweiterte endokrine Therapie

Eine Fortführung der endokrinen adjuvanten Therapie über 5 Jahre hinaus für bis zu 10 Jahre Gesamttherapiedauer sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei weiterhin prä- oder perimenopausalem Status:

Angebot der Fortführung der Tamoxifentherapie bis zur Komplettierung von 10 Jahren Gesamttherapiedauer.

Bei postmenopausalem Status:

Angebot der Fortführung der Tamoxifentherapie für weitere 5 Jahre oder der Wechsel auf einen Aromataseinhibitor.

---

### **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020 [6].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466), in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020

#### **§ 4 Ausgeschlossene Methoden**

- (1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

### **3 Protonentherapie**

#### 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

---

#### **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau, zuletzt geändert am 10. Mai 2010

Die Anlage VI wird in Teil B wie folgt ergänzt:

„IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

---

#### **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [4].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau vom 15. Juli 2010

Der gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2010 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

„Vergleichende Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau“.

---

#### **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016 [7].**

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

##### **Zielsetzung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption, insbesondere die Behandlung mit Tamoxifen unter Beachtung der verschiedenen Therapieregimens für Aromatasehemmer,
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich untereinander und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung

jeweils bei Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadium hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

##### **Methodik**

###### Population:

Frauen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Stadium

###### Intervention:

Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol)

### Komparator:

Aromatasehemmer untereinander, Tamoxifen, weitere Antiöstrogene (z. B. Toremifen oder Fulvestrant), Placebo beziehungsweise keine Behandlung.

### Endpunkte:

Gesamtüberleben, symptomatische Tumorprogression, Morbidität: progressionsfreies (PFS) beziehungsweise krankheitsfreies (DFS) Überleben (sofern sich aus der Operationalisierung dieser Endpunkte eine Patientenrelevanz ergab), Morbidität: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden anhand von allgemeinen und spezifischen Nebenwirkungen untersucht. Bei den allgemeinen Nebenwirkungen wurden die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grade 3 und 4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapie- oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) bewertet. Die spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand der Frakturen (UE), Neoplasien (als SUE), zerebrovaskulären Ereignisse (als SUE), kardiovaskulären Ereignisse (als SUE), allgemeinen thromboembolischen Ereignisse (als SUE) und endokrinen Nebenwirkungen operationalisiert.

### Recherche/Suchzeitraum

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien ist in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt worden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE and Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) and Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die letzte Suche fand am 23.06.2015 statt.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung 19 Studien eingeschlossen (12 zum frühen, 7 zum fortgeschrittenen Mammakarzinom). (⇒ Anhang Tabelle 1)

### **Frühes Mammakarzinom**

#### Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer nach operativem Eingriff ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie)

Für die Therapie ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie) sind nur die beiden Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Zu beiden liegen hauptsächlich Studien vor, in denen eine kontinuierliche Behandlung vs. Tamoxifen über 5 Jahre verglichen wurde.

Für die Upfronttherapie ergibt sich aus den vorliegenden Studien ein Zusatznutzen für die Aromatasehemmer im Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu Tamoxifen. Dabei unterscheidet sich die Ergebnissicherheit zwischen den beiden für diese Therapiestrategie zugelassenen Wirkstoffen: Für Anastrozol gibt es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, für Letrozol gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Aus dem direkten Vergleich

zwischen den beiden Wirkstoffen (1 Studie) zeigt sich allerdings kein Vor- oder Nachteil für einen der beiden Aromatasehemmer im Endpunkt Gesamtüberleben.

Für beide Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zeigt sich zudem ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen im Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS).

Zum Endpunkt Symptomatik liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur zu Anastrozol Daten vor. Aus diesen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol gegenüber Tamoxifen. Mangels Daten ergibt sich auch für Letrozol kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Komplex Nebenwirkungen zieht sich zusammenfassend ein Vorteil für die Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) insgesamt. Für Abbrüche wegen UE gibt es nur für Anastrozol einen Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen, für Letrozol gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden. Bei spezifischen UE gibt es sowohl Vor- als auch Nachteile der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen: Frakturen treten häufiger auf (für beide Wirkstoffe Hinweise auf einen höheren Schaden), thromboembolische Ereignisse treten seltener auf (für Anastrozol Hinweis auf, für Letrozol Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden). Schließlich ergibt sich aus dem direkten Vergleich zwischen den beiden Aromatasehemmer ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Letrozol gegenüber Anastrozol im Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.

#### Studien zur Sequenztherapie (Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer mit anschließendem Wechsel auf ein Antiöstrogen)

Des Weiteren liegen Ergebnisse zu einer auf 2 bis 3 Jahre verkürzten Aromatasehemmerbehandlung mit anschließendem Wechsel auf Tamoxifen vor, und zwar aus einer Sequenzstudie zu Letrozol. Es ist davon auszugehen, dass die Therapieentscheidung für einen Wechsel von einer Aromatasehemmertherapie auf ein Antiöstrogen (hier Tamoxifen) im klinischen Alltag immer unter Hinzuziehung der Erkenntnisse aus der Vorbehandlung erfolgt (z. B. Auftreten von Nebenwirkungen oder Rezidiven). Studien zur Sequenztherapie, in denen diese Erkenntnisse nicht berücksichtigt werden, sind daher von untergeordneter praktischer Bedeutung. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Sequenzstudie zu Letrozol kann insbesondere nicht abgeleitet werden, dass eine auf 2 bis 3 Jahre verkürzte Therapiedauer mit einer 5-jährigen Therapiedauer mit Letrozol gleichwertig ist. Auf die Darstellung der Ergebnisse der Sequenzstudie wird daher an dieser Stelle verzichtet.

#### Therapiewechsel auf einen Aromatasehemmer nach 2- bis 3-jähriger Vorbehandlung mit einem Antiöstrogen (Switchtherapie)

Für die Switchtherapie sind nur die Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan zugelassen. Zu beiden Wirkstoffen liegen Studien vor, in denen ein Wechsel auf eine Aromatasehemmertherapie nach Vorbehandlung mit Tamoxifen mit der Fortführung der Tamoxifenbehandlung verglichen wurde.

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Für den Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS) zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Für den Endpunkt Symptomatik liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die vorliegenden Studien keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Für den Komplex Nebenwirkungen zeigt sich zusammenfassend sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Vorteil gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem geringeren Schaden bei SUE insgesamt (Anastrozol: Beleg, Exemestan: Hinweis). Abbrüche wegen UE treten weder unter Anastrozol noch unter Exemestan häufiger oder seltener als unter Tamoxifen auf. Für das spezifische UE Frakturen ergibt sich sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Hinweis auf einen höheren Schaden gegenüber Tamoxifen. Für andere spezifische UE zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

#### Erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer nach Abschluss einer 5-jährigen Tamoxifenbehandlung

Für die erweiterte Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Aus den zu Letrozol vorliegenden Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Dem steht ein Hinweis auf einen Schaden im Endpunkt Abbruch wegen UE gegenüber. Im Endpunkt schwere UE zeigt sich kein Schaden für Letrozol, Daten zum Endpunkt SUE fehlen. Für den Endpunkt Frakturen zeigt sich ein Effekt zuungunsten von Letrozol. Die Daten sind jedoch hoch verzerrt, insgesamt kann ein Schaden für Letrozol nicht ausgeschlossen werden. Für weitere spezifische UE fehlen entsprechende Daten.

#### Neoadjuvante Therapie

Für die neoadjuvante Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Zur neoadjuvanten Therapie mit Letrozol wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer neoadjuvanten Therapie mit Letrozol.

### **Zusammenfassung**

Sowohl für die Upfronttherapie als auch für die Switchtherapie beim frühen Brustkrebs lässt sich in der Gesamtschau für die Aromatasehemmer ein Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung ableiten. Dabei unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Wirkstoffen bezüglich einzelner Endpunkte und bezüglich der Ergebnissicherheit. Aussagekräftige direkt vergleichende Studien zwischen den Aromatasehemmern liegen jedoch nicht vor.

Für die erweiterte Therapie gibt es in der Gesamtschau keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Mangels Daten gibt es auch für die neoadjuvante Therapie keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung.

### **Fortgeschrittenes Mammakarzinom**

#### Erstlinientherapie

Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sind die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Für beide Wirkstoffe zeigen die vorliegenden Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung.

### 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**

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Xiao H et al., 2018 [11].**

Longitudinal effects of adjuvant endocrine therapy on the quality of life of post-menopausal women with non-metastatic ER+ breast cancer: a systematic review

#### **Zielsetzung**

[...] to (1) describe QOL instruments used in ER-positive (ER+) non-metastatic breast cancer trials and (2) document the longitudinal effects of adjuvant endocrine therapy on the QOL of post-menopausal women with ER+ non-metastatic breast cancer.

#### **Methodik**

##### Population:

post-menopausal women with non-metastatic ER+ breast cancer

##### Intervention:

adjuvant endocrine therapy with either AI or tamoxifen

##### Komparator:

another anti-estrogen therapy, chemotherapy, radiation therapy, toremifene or placebo

##### Endpunkte:

quality of life

##### Recherche/Suchzeitraum:

Relevant studies were identified through an initial search of three electronic data sources from inception until 30 September 2016: Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and the US National Library of Medicine's PubMed [...]. An update search was performed on 30 October 2017.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

The Jadad score was calculated for each of the 13 trials based on randomization, blinding and an account of all patients.

##### *Anmerkung:*

*In dem systematischen Review werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifischen Ergebnisse berichtet. Es werden Effekte der adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit positivem Östrogenrezeptor dargestellt.*

*Der Wirkstoff Toremifen (TOR) ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen.*

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien: (⇒ Anhang Tabelle 2)

- In total, 13 studies met [...] inclusion criteria and were assessed in this review.
- All studies involved AI therapy [...] in at least one treatment arm and were published in or after the year 2000.

- The RCTs covered a variety of anti-estrogen treatment regimens ranging from monotherapy to combinations of the following treatments: tamoxifen, letrozole, anastrozole and exemestane.
- Interventions were compared with another anti-estrogen therapy, chemotherapy, radiation therapy, toremifene or placebo.
- In total, 12 trials followed patients for 5 years, and one study had a follow-up time of 10 years.

Charakteristika der Population: (⇒ Anhang Tabelle 2)

- The trials were conducted in North America [16,20,23], Europe [13], and Asia [17,19], as well as in multiple regions [14,18,21,22,24,25].
- The mean age of patients [with non-metastatic stage 1-3 ER+ breast cancer] included in the clinical trials ranged from 59 to 65.1 years.

Qualität der Studien:

Seven studies (53.8%) [13-19] scored 3, one (7.7%) scored 4 and five (38.4%) scored 5 [21-25], indicating that the studies included in this systematic review were of reasonably good overall quality.

Studienergebnisse: (⇒ Anhang Tabelle 3)

- A variety of QOL instruments have been used to capture different dimensions of QOL in ER+ non-metastatic breast cancer trials, with FACT/FACIT, MENQOL and SF-36 being the most common.
- In addition, most studies found no statistically significant differences between tamoxifen and AI groups in term of global QOL, although – in a few cases – tamoxifen exhibited a better QOL profile in the early stages of treatment.

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

This systematic review suggests that the QOL of post-menopausal women is unlikely to be adversely affected by the long-term use of adjuvant endocrine therapy (AI over tamoxifen). Nonetheless, efforts are needed to harmonize the use of QOL instruments and the reporting of QOL data to enable quantitative assessment of QOL for patients receiving adjuvant endocrine therapy and therefore empower clinicians and patients in their shared decision making.

*Kommentare zum Review*

*Given the variation among the RCTs included in our review in terms of sample size, comparators, QOL instrument used, and timing of QOL measurement, a meta-analysis was not feasible.*

Referenzen

[13] Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, van Hoesel QG, van der Wall E, Smit WJ, et al. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin Oncol* 2007;25:5403-5409.

[14] Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thürlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412-1422.

[15] Francini G, Petrioli R, Montagnani A, Cadirni A, Campagna S, Francini E, et al. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *Br J Cancer* 2006;95:153-158.

- [16] Land SR, Kopec JA, Yothers G, Anderson S, Day R, Tang G, et al. Health-related quality of life in axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer patients undergoing AC versus CMF chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *Breast Cancer Res Treat* 2004;86:153-164.
- [17] Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Shinji M, Hozumi Y, Mukai H, et al. Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SASBC 03. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:143-152.
- [18] Pagani O, Gelber S, Price K, Zahrieh D, Gelber R, Simoncini E, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. *Ann Oncol* 2004;15:1749-1759.
- [19] Takei H, Ohsumi S, Shimozuma K, Takehara M, Suemasu K, Ohashi Y, et al. Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant endocrine therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:227-236.
- [20] Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965-1971.
- [21] Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:273-284.
- [22] Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261-4271.
- [23] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss J, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219.
- [24] Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol* 2008;26:1956-1964.
- [25] Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in post-menopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940.

## 3.4 Leitlinien

---

### **Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [8].**

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF),  
Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH)*

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des  
Mammakarzinoms, Langversion 4.3 – Februar 2020, AWMF-Registernummer: 032-045OL

#### **Zielsetzung**

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast. In diesem Zusammenhang sind die Auswirkungen neuer Versorgungskonzepte in ihrer Umsetzung zu prüfen. Der Bedarf der Aktualisierung der Leitlinie ergibt sich zudem aus der Existenz neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Weiterentwicklung in der Leitlinienmethodik.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

Es erfolgte eine Recherche in der LL-Datenbank der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und folgenden internationalen LL-Anbietern:

- Guidelines International Network (G-I-N)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- National Library for Health Guidelines finder (Library NHS)
- Tripdatabase, Clinical Guidelines Practice Portal (CGPP)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Royal College of Physicians (RCP)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)

Die Recherche in den [...] LL-Datenbanken erfolgte im Juni 2015 und wurde im Oktober 2015 wiederholt.

Die systematische Primärstudienrecherche wurde im Zeitraum vom 06. April – 02. November 2016 durchgeführt.

Es wurden folgende Datenbanken verwendet:

- MEDLINE (via Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Cochrane Library)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (via PubMed Health/via Cochrane Library)

### LoE

Als Schema der Evidenzgraduierung wurde die Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009) verwendet.

### GoR

In der LL wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der LL drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlung jeweils widerspiegeln.

Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

*Tabelle 1: Verwendete Empfehlungsgrade*

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

*Tabelle 2: 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

## Empfehlungen

### 4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

4.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden.  Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (< 10 Jahre) und einem kleinen Tumor (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden.  Hinweis für alle Empfehlungen: Alle Einzelpositionen sind „oder“- Verknüpfungen. „Und“-Verknüpfungen sind mit einem „und“ dargestellt.
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [575-582]
	Starker Konsens

### Fraktionierung

4.87.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B/O</b>	Die Radiotherapie der Brust sollte in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) oder kann in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) erfolgen.
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [601-607]
	Konsens

### Boostbestrahlung

4.88.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A/B</b>	Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken.  Die Boostbestrahlung <ul style="list-style-type: none"> <li>• soll daher bei allen <math>\leq 50</math> Jahre alten Patientinnen und</li> <li>• sollte bei <math>&gt; 51</math> Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalem Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, triplenegativ, <math>&gt; T1</math>).</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [613-616]
	Starker Konsens

### Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT)

4.90.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>1a</b>	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen.
	Quellen: [650]
	Starker Konsens

4.91.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A/B</b>	Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT4</li> <li>• pT3 pN0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), Grading G3, prämenopausal, Alter <math>&lt; 50</math> Jahre)</li> <li>• R1-/R2-Resektion und fehlende Möglichkeit der sanierenden Nachresektion</li> </ul> <p>a) Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden.</p> <p>b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, Ki-67 <math>&gt; 30\%</math>, <math>&gt; 25\%</math> der entfernten Lymphknoten tumorbefallen, Alter <math>\leq 45</math> Jahre mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisierung oder Tumorgöße <math>&gt; 2\text{cm}</math> oder ER-negativ).</p> <p>c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ,</p>

	wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden. d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [270, 650-663]
	Konsens

### Radiotherapie der regionalen Lymphknoten

4.93.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>1a</b>	Die adjuvante Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete verbessert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Untergruppen von Patientinnen.
	Quellen: [590-592, 682, 683]
	Konsens

### Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten

4.94.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten kann bei Patientinnen mit pN0 oder pN1mi in folgender Situation erfolgen, sofern die folgenden Bedingungen alle erfüllt sind: Prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ.
Level of Evidence <b>2a/2b</b>	Quellen: [590-592, 682-685]
	Konsens

4.95.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten sollte bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten in folgenden Situationen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zentraler oder medialer Sitz und G2-3 oder ER/PgR-negativ</li> <li>• prämenopausal, lateraler Sitz und G2-3 oder ER/PgR-negativ</li> </ul>
Level of Evidence <b>2a</b>	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

4.96.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten soll generell bei Patientinnen mit > 3 befallenen axillären Lymphknoten erfolgen.
Level of Evidence <b>2a</b>	Quellen: [590-592, 682-685]
	Starker Konsens

## Dosis und Fraktionierung bei Bestrahlung des regionären Lymphabflusses

4.103.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Radiotherapie des Lymphabflusses sollte in konventioneller Fraktionierung (5x wöchentlich 1,8 Gy bis 2,0 Gy, Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 5-6 Wochen) oder kann in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) erfolgen.
	Starker Konsens

## Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie

4.105.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Postoperative Chemotherapie und Radiotherapie sollen sequentiell erfolgen.  Hinweis: Die Überlegenheit einer speziellen Sequenz (erst Chemotherapie bzw. erst Radiotherapie) ist nicht belegt. Für die klinische Praxis hat sich die Sequenz von Chemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie etabliert.
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [710-713]
	Starker Konsens

4.107.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden. (Evidenzgrad 1a)  Eine Therapie mit Trastuzumab kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden. (Evidenzgrad 4)
Level of Evidence <b>1a/4</b>	Quellen: [593, 686, 687, 716]
	Starker Konsens

### Referenzen

270. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:324-354.
575. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087-2106.
576. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery, on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011;378:1701-1716.
578. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol 2013;31:2382-2387.
579. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:266-273.
580. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. Eur J Cancer 2013;49:2294-2302.
581. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004;351:963-970.
582. Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, Handl-Zeller L, Kirchheiner K, Meyer-Schell K, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. Radiother Oncol 2012;102:96-101.

590. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317-327.
591. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCGIMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:314-320.
592. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307-316.
593. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;27:2638-2644.
601. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-471.
602. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094.
603. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520.
604. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9-17.
605. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-341.
607. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1:931-941.
613. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-271.
614. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56.
615. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, et al. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:42-48.
616. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.
650. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, 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;383:2127-2135.
651. Wang H, Kong L, Zhang C, Chen D, Zhu H, Yu J. Should all breast cancer patients with four or more positive lymph nodes who underwent modified radical mastectomy be treated with postoperative radiotherapy? A population-based study. *Oncotarget* 2016;7:75492-75502.
652. Elmore L, Deshpande A, Daly M, Margenthaler JA. Postmastectomy radiation therapy in T3 node-negative breast cancer. *J Surg Res* 2015;199:90-96.
653. Francis SR, Frandsen J, Kokeny KE, Gaffney DK, Poppe MM. Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers. *Breast* 2017;32:156-161.
654. Karlsson P, Cole BF, Chua BH, Price KN, Lindtner J, Collins JP, et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol* 2012;23:2852-2858.
655. Kydri N, Overgaard M, Nielsen HM, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard J. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009;90:74-79.
656. Nagao T, Kinoshita T, Tamura N, Hojo T, Morota M, Kagami Y. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2013;18:54-61.
657. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-2275.
658. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016;34:4431-4442.
659. Wang H, Zhang C, Kong L, Zhu H, Yu J. Better survival in PMRT of female breast cancer patients with >5 negative lymph nodes: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5998.
660. Headon H, Kasem A, Almkubel R, Mokbel K. Improvement of survival with postmastectomy radiotherapy in patients with 1-3 positive axillary lymph nodes: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Mol Clin Oncol* 2016;5:429-436.

661. Valli MC. Controversies in loco-regional treatment: post-mastectomy radiation for pT2-pT3N0 breast cancer arguments in favour. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84 Suppl 1:e70-e74.
662. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.
663. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648.
682. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:860-866.
683. Budach W, Bölke W, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 2015;10:258.
684. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
685. Yates L, Kirby A, Crichton S, Gillett C, Cane P, Fentiman I, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2093-2103.
686. Causa L, Kirova YM, Gault N, Pierga JY, Savignoni A, Campana F, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. *Eur J Cancer* 2011;47:65-73.
687. Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S, Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol* 2009;90:122-126.
710. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-1940.
711. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005212.
712. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD005212.
713. Pinnarò P, Rambone R, Giordano C, Giannarelli D, Strigari L, Arcangeli G. Long-term results of a randomized trial on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34:238-244.
716. Li YF, Chang L, Li WH, Xiao MY, Wang Y, He WJ, et al. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast* 2016;27:93-98.

## **4.7. Systemische adjuvante Therapie (modifiziert)**

### **4.7.1. Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung**

Die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms berücksichtigen Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren zur Entscheidung über Notwendigkeit und Art der adjuvanten Therapie [363, 524].

Die St.-Gallen-Empfehlungen 2009 weisen auf die endokrine Sensitivität und die Empfehlungen von 2011 auf die molekularen Subtypen als entscheidende Kriterien für die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie hin [524]. Als Surrogatparameter für die molekularen Subtypen gelten die immunhistochemisch bestimmten Marker ER, PgR, HER2 und Ki-67 [524]. Als Luminal A gelten ER- und/oder PgR-positive, HER2-negative Tumoren mit niedriger Proliferationsrate, als Luminal B diese Tumoren mit hoher Proliferationsrate.

Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind:

- bei HER2-positiven Tumoren ist die simultane Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie Standard
- bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ)
- bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren
- bei nodal-positiven Tumoren (innerhalb von Studien wird derzeit evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1-3 befallene LK) und günstiger Tumorbiologie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann)

- G3
- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

Eine Chemotherapieindikation ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Patientinnen, v. a. falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist.

#### 4.7.2. Endokrine Therapie

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.  * ( $\geq 10\%$ progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

4.110.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A/B</b>	Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden.  Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen (Empfehlungsgrad B).  Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens

#### Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

4.111.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden.  Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 – 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen.  Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [726, 727, 738, 739, 741]
	Starker Konsens

## Endokrine Therapie

4.112.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens

4.113.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.114.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

## Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

### 4.7.3. Adjuvante Chemotherapie

4.116.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0, wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR negativ, Ki-67 hoch)</li> <li>• Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ)</li> <li>• Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens

## Anthrazyklin/Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie

4.119.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

4.120.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko ( $\leq$ befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [760-765]
	Konsens

4.121.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18-24 Wochen dauern.
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [751, 761, 766-774]
	Konsens

### Referenzen

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Updated 2014]. 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>.

180. NZGG. Management of Early Breast Cancer – Evidence-based Best Practice Guideline. New Zealand Guidelines Group 2009 [01.09.2016]. Available from: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf>.

363. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.

524. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapie of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.

580. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 2013;49:2294-2302.

726. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-942.

727. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-784.

728. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-1682.

729. Thürlimann B, Price KN, Castiglione M, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, et al. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *The Breast* 2001;10:130-138.

730. Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al. Optimal systemic therapy for early female breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2015;22:67-81.

737. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline focused-update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-2269.

738. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-816.

739. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:5.

741. Rea D, Gray RG, Bowden SJ, Handley K, Earl HM, Poole CJ, et al. Overall and subgroup findings of the aTTom trial: a randomised comparison of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus compared to stopping after 5 years in 6953 women with ER positive or ER untested early breast cancer. 2013.
751. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD004421.
752. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2353-2360.
753. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-444.
754. Reviews E. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
760. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995;273:542-547.
761. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
762. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3877-3884.
763. Francis P, Crown J, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:121-133.
764. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:2874-2880.
765. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1863-1872.
766. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006;106:2337-2344.
767. Clavarezza M, Del Mastro L, Venturini M. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:vii22-vii26.
768. Estévez LG, Muñoz M, Alvarez I, Fernández Y, García-Mata J, Ruiz-Borrego M, et al. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:474-483.
769. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983.
770. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-3696.
771. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.
772. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC trials – USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 2017;35:2647-2655.
773. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen MB, Knoop AS, Højris I, et al. Adjuvant cyclophosphamide and docetaxel with or without epirubicin for early TOP2A-normal breast cancer: DBCG 07-READ, an open-label, phase III, randomized trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2639-2646.
774. Harbeck N, Gluz O, Clemens MR, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. Prospective WSG phase III PlanB trial: Final analysis of adjuvant 4xEC→4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:504.

---

**Burstein HJ et al., 2019 [1].**

*American Society of Clinical Oncology*

Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update

## Fragestellung

Does extended adjuvant therapy, including aromatase inhibitors (AIs), after 5 years of sequential endocrine therapy improve clinically meaningful outcomes (disease-free survival, overall survival, quality of life, and toxicity) in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer?

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

A systematic review in PubMed was conducted from 2012 through 2018 and for meeting abstracts through 2017.

## LoE

*Tabelle 3: Guide for Rating of Evidence*

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
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.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction of this net effect.
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.

## GoR

*Tabelle 4: Guide for Strength of Recommendations*

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations

	(discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Sonstige methodische Hinweise:

This 2018 update does not address the other clinical questions posed in the 2010 guideline or in the 2013 and 2016 updates. [...] [⇒ Anhang Tabelle 4] provides a summary of those previous recommendations, with remain current.

Für die im Jahr 2019 publizierten Empfehlungen konnten, gegenüber den Vorgängerversionen, weder Empfehlungsstärken noch Evidenzgrade identifiziert werden.

*Anmerkung:*

*In der Leitlinie werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifischen Empfehlungen berichtet. Die Empfehlungen adressieren postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Stadium I bis III.*

**Empfehlungen**

Does extended adjuvant AI therapy after 5 years of sequential endocrine therapy improve clinically meaningful outcomes (DFS, OS, quality of life, and toxicity) in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer? If so, which patients should be advised to receive such therapy, and how should treatment optimally administered?

**Recommendation 1**

Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy.

**Recommendation 2**

Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment.

**Recommendation 3**

Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment.

**Recommendation 4**

As prevention of secondary or contralateral breast cancers is a major benefit of extended AI therapy, the risk of second breast cancers (or not) based on prior therapy should inform the decision to pursue extended treatment.

### **Recommendation 5**

Extended therapy carries ongoing risks and side effects, which should be weighed against the potential absolute benefits of longer treatment in a shared decision-making process between the clinical team and the patient.

### **Qualifying statement**

To date, none of the studies have shown improvement in overall survival with longer-duration AI therapy. As such, the recommendations on extended adjuvant AI therapy are based on benefits that include prevention of distant recurrence and prevention of second breast cancers.

#### Referenzen

Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: Results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2018;110: doi: 10.1093/jnci/djx134.

Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:127-138.

Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy: results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG 16 trial. *Cancer Res* 2018;78:GS3-01.

Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219.

Mamounas E, Bandos H, Lembersky BC, Geyer Jr CE, Fehrenbacher L, Graham ML, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): results from NRG Oncology/NSABP B-42. *Cancer Res* 2017;77:S1-05.

Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1502-1511.

---

## **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [10].**

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management

### **Zielsetzung**

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions. [...] All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library, with some additional database searching in AMED, PsycINFO and CINAHL for certain topic areas. Re-run searches were carried out in late September 2017.

LoE

*Tabelle 5: Levels of overall quality of outcome evidence in GRADE*

Overall quality of outcome evidence in GRADE	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

NICE reflects the strength of the recommendation in the wording. NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation usually where there is clear evidence of benefit. [...] uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.

Sonstige methodische Hinweise:

This guideline updates and replaces NICE guideline CG80 (February 2009), and NICE technology appraisal guidance 107, 108, 109 and 112 (published 2006).

We checked the impact of the PERSEPHONE and PHARE trial on this guideline in June 2020. We will not update the guideline at this time. (⇒ Surveillance Report [9])

*Anmerkung:*

*Breast cancer affects women and men, and can affect those who have undergone a gender reassignment or who are non-binary. [...] used the term 'women' in this guideline for recommendations that usually only relate to women (such as breast-conserving surgery) and 'people' in all other cases.*

**Empfehlungen**

**1.7 Endocrine therapy**

1.7.1 Treat people with invasive breast cancer, irrespective of age, with surgery and appropriate systemic therapy, rather than endocrine therapy alone, unless significant comorbidity precludes surgery. [2009]

### **Adjuvant endocrine therapy for invasive breast cancer**

- 1.7.2 Offer tamoxifen as the initial adjuvant endocrine therapy for men and premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2009, amended 2018]
- 1.7.3 Offer an aromatase inhibitor as the initial adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk of disease recurrence. Offer tamoxifen to women who are at low risk of disease recurrence, of if aromatase inhibitors are not tolerated or are contraindicated. [2009, amended 2018]

### **Ovarian function suppression**

- 1.7.4 Consider ovarian function suppression in addition to endocrine therapy for premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]
- 1.7.5 Discuss the benefits and risks of ovarian function suppression in addition to endocrine therapy with premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. Explain to women that ovarian function suppression may be most beneficial for those women who are at sufficient risk of disease recurrence to have been offered chemotherapy. [2018]

#### **Hintergrund**

There was evidence that ovarian function suppression increased overall survival when combined with tamoxifen, and that women who have had chemotherapy benefited more. However, ovarian function suppression did not improve disease-free survival. In addition, it induces a temporary menopause and can worsen the menopausal symptoms seen with tamoxifen. Given the limited evidence of benefits and the side effects of the treatment, the committee agreed that healthcare professionals should discuss the potential benefits and risks with women. This will help women to decide which treatment is right for them.

### **Extended endocrine therapy**

- 1.7.6 Offer extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- 1.7.7 Consider extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at low risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- 1.7.8 Consider extending the duration of tamoxifen therapy for longer than 5 years for both premenopausal and postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]

#### **Hintergrund**

Good evidence showed that switching to an aromatase inhibitor after 5 years of tamoxifen improved disease-free survival compared with postmenopausal women who had only received tamoxifen for 5 years, with the benefits being greater in those women who had a greater risk of disease recurrence.

The evidence showed no benefit in terms of disease-free survival or overall survival from continuing tamoxifen beyond 5 years. However, some of the studies on tamoxifen were

conducted in the 1980s and may not be relevant to current practice. In the committee's experience, continuing tamoxifen can be beneficial for some women.

However, evidence showed that being on endocrine therapy for more than 5 years can increase the risk of problems such as endometrial cancer, osteoporosis, toxicity and phlebitis. The committee agreed that people will often prioritise survival even if this means they will have a reduced quality of life, but that people need to be informed about the possible benefits and risks so they can make a choice.

Because of the risk of problems with taking endocrine therapy for more than 5 years, the committee agreed that healthcare professionals should discuss the potential benefits and risks with women to help them make an informed choice about treatment, based on their own risk factors.

### **1.8 Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer**

1.8.1 For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both taxane and anthracycline. [2018]

1.8.3 Weekly and fortnightly paclitaxel should be available locally because these regimens are tolerated better than 3-weekly docetaxel, particularly in people with comorbidities. [2018]

#### **Hintergrund**

There was good evidence of improved survival when taxanes are added to anthracycline-based chemotherapy in people with node-positive and node-negative breast cancer. In both groups, the benefits and risks of treatment should be discussed because of the potential side effects associated with taxanes. Three-weekly docetaxel was identified as a regimen with potentially more toxicity than weekly or fortnightly paclitaxel.

### **1.10 Radiotherapy**

1.10.1 Use a radiotherapy technique that minimises the dose to the lung and heart. [2018]

1.10.2 Use a deep inspiratory breath-hold radiotherapy technique for people with left-sided breast cancer to reduce the dose to the heart. [2018]

#### **Hintergrund**

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, so recommended using a radiotherapy technique that minimises this risk.

There was evidence that deep inspiratory breath-hold radiotherapy techniques reduce the mean radiotherapy heart dose for adults with left-sided invasive breast cancer receiving whole-breast radiotherapy. The committee did not identify any harms. There was also evidence that deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques did not reduce the target coverage of whole-breast radiotherapy.

There was no evidence about the use of deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques for people with right-sided breast cancer, so the committee did not make separate recommendations for this subgroup.

## Radiotherapy after breast-conserving surgery

- 1.10.3 Offer whole-breast radiotherapy to women with invasive breast cancer who have had breast-conserving surgery with clear margins. [2018]
- 1.10.4 Consider partial breast radiotherapy (as an alternative to whole-breast radiotherapy) for women who have had breast-conserving surgery for invasive cancer (excluding lobular type) with clear margins and who:
- have a low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 50 and over with tumours that are 3 cm or less, N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
  - have been advised to have adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018].
- 1.10.5 When considering partial breast radiotherapy, discuss the benefits and risks, and explain that:
- local recurrence with partial breast radiotherapy at 5 years is equivalent to that with whole-breast radiotherapy
  - the risk of local recurrence beyond 5 years is not yet known
  - there is a potential reduction in late adverse effects. [2018]
- 1.10.6 When delivering partial breast radiotherapy, use external beam radiotherapy [2018].
- 1.10.7 Consider omitting radiotherapy for women who:
- have had breast-conserving surgery for invasive breast cancer with clear margins and
  - have a very low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 65 and over with tumours that are T1N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
  - are willing to take adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]
- 1.10.8 When considering omitting radiotherapy for the population in recommendation 1.10.7, discuss the benefits and risks [...] and explain that:
- without radiotherapy, local recurrence occurs in about 50 women per 1,000 at 5 years, and with radiotherapy, occurs in about 10 women per 1,000 at 5 years
  - overall survival at 10 years is the same with or without radiotherapy
  - there is no increase in serious late effects if radiotherapy is given (for example, congestive cardiac failure, myocardial infarction or secondary cancer. [2018])

### Hintergrund

There is evidence that whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery reduces the risk of recurrence and increases overall survival. It also decreases rates of depression and anxiety.

However, because the risk of breast cancer recurring at 5 years is very low and there are harms associated with radiotherapy, the benefits of radiotherapy for women with a very low risk of recurrence are less certain. For these women, the committee agreed that healthcare professionals should fully discuss the benefits and risks with women before a decision is made.

Good evidence showed that partial breast radiotherapy led to similar results to whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery in women with a low risk of local recurrence. In addition, it may have fewer treatment-related adverse effects. There was evidence for multicatheter interstitial brachytherapy but this was not recommended because it is not currently available in England.

### **Radiotherapy after mastectomy**

- 1.10.10 Offer adjuvant postmastectomy radiotherapy to people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer or involved resection margins. [2018]
- 1.10.11 Consider adjuvant postmastectomy radiotherapy for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. [2018]
- 1.10.12 Do not offer radiotherapy following mastectomy to people with invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most people who have lymph node-negative breast cancer). [2018]

### **Hintergrund**

The committee agreed that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be offered to people who have macroscopically node-positive invasive breast cancer or have involved resection margins. This is because the evidence showed a beneficial effect on survival and local recurrence. Although the evidence was limited and the committee acknowledged that radiotherapy is associated with lung and cardiac morbidity, they concluded that for this group of women, the benefits of radiotherapy outweigh the harms.

There was evidence of a beneficial effect of postmastectomy radiotherapy on local recurrence and overall survival for people with node-negative invasive breast cancer. However, the committee agreed that there was a risk of over-treatment if all people with node-negative invasive breast cancer received postmastectomy radiotherapy. Therefore, the committee recommended that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be considered for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. There was no evidence for this specific subgroup but they would be considered at increased risk of recurrence and mortality relative to smaller, node-negative invasive breast cancers because of the size of the tumour.

The committee agreed that radiotherapy after mastectomy should not be offered to women with early invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most women who are lymph node-negative) because the evidence showed limited benefit in survival and local recurrence.

### **Dose fractionation**

- 1.10.13 Use external beam radiotherapy giving 40 Gy in fractions as standard practice for women with invasive breast cancer after breast-conserving surgery or mastectomy. [2009]

### **Breast boost following breast-conserving surgery**

- 1.10.14 Offer an external beam boost to the tumour bed for women with invasive breast cancer and a high risk of local recurrence, following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]
- 1.10.15 Inform women of the risk of side effects associated with an external beam boost to the tumour bed following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]

### **Radiotherapy to nodal areas**

- 1.10.16 Do not offer adjuvant radiotherapy to regional lymph nodes to people with invasive breast cancer who have been shown to have histologically lymph node-negative breast cancer. [2009, amended 2018]
- 1.10.17 Do not offer adjuvant radiotherapy to the axilla after axillary clearance for invasive breast cancer. [2009, amended 2018]
- 1.10.18 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 4 or more involved axillary lymph nodes. [2009]
- 1.10.19 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 1 to 3 positive lymph nodes if they have other poor prognostic factors (for example, T3 and/or histological grade 3 tumours) and good performance status. [2009]
- 1.10.20 Consider including the internal mammary chain within the nodal radiotherapy target for people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer. [2018]

#### **Hintergrund**

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, and agreed the importance of using a radiotherapy technique that minimises this risk.

---

### **Department of Health, 2015 [2].**

Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer

#### **Zielsetzung**

This National Clinical Guideline was developed to improve the standard and consistency of clinical practice in line with the best and most recent scientific evidence available.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht erwähnt, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Aktualisierungsverfahren beschrieben, jedoch kein Änderungseintrag oder Vermerk auf der NCCP- oder NCEC-Website.

##### Recherche/Suchzeitraum:

The following bibliographic databases were searched [...]:

- Cochrane Library
- Point-of-Care Reference Tools

- Medline
- Embase (where available)
- Other bibliographic databases such as PsycINFO, CINAHL, as appropriate.

All literature searches were updated prior to publication and are current up to September 2014.

### LoE

*Tabelle 6: Levels of evidence for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)*

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias.
2++	High quality systematic reviews of case controls or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytic studies (e.g. case reports, case series).
4	Expert opinion

### GoR

*Tabelle 7: Grades of recommendations for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)*

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rate das 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rate das 1++ or 1+.
C	A body of evidence including studies rate das 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rate das 2++.
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rate das 2+.

#### *Anmerkung:*

*In der Leitlinie werden keine für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifischen Empfehlungen berichtet. Die Empfehlungen adressieren erwachsene Patientinnen mit Brustkrebs im frühen und lokal fortgeschrittenen Stadium.*

## **Empfehlungen**

### **2.4 Medical oncology**

#### **Clinical question 2.4.1**

In patients with breast cancer:

- a) What is the evidence that adjuvant chemotherapy is effective?
- b) What is the optimal chemotherapy regimen?

Recommendation 2.4.1.1	Grade
Adjuvant chemotherapy should be considered for all patients with breast cancer whose disease is at moderate/high risk of recurrence.	A

Recommendation 2.4.1.2	Grade
Adjuvant trastuzumab should be considered in all patients with HER2 positive breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.	A

Recommendation 2.4.1.3	Grade
The standard duration of treatment with adjuvant trastuzumab is one year.	A

Recommendation 2.4.1.4	Grade
Adjuvant trastuzumab should preferably be given concurrently with taxane based regimens. It should not be given concurrently with anthracyclines.	A

Good practice point
Cardiac function should be monitored in patients being treated with anthracyclines or trastuzumab.

#### Referenzen

Burstein H. Adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive or negative, HER2-negative breast cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2014b.

Burstein H. Adjuvant medical therapy for HER2-positive breast cancer. In: UpToDatePost TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2014a.

Coleman R, Gnant M, Paterson A, Powles T, von Minckwitz G, Pritchard K, et al. Effects of biophosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Cancer Res* 2013;73:S4-07.

Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-444.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

#### Clinical question 2.4.2

In premenopausal women with breast cancer that is oestrogen receptor positive (ER+) and/or progesterone receptor positive (PR+):

- What is the evidence that adjuvant hormone therapy is effective?
- What is the optimum endocrine agent?
- What is the optimum strategy of endocrine therapy?
- What is the optimum duration of therapy?

Recommendation 2.4.2.1	Grade
Premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer should be treated with tamoxifen.	A

Recommendation 2.4.2.2	Grade
The standard duration of treatment with tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer is at least five years, but there is evidence to support up to 10 years of use.	A

Recommendation 2.4.2.3	Grade
Currently, the routine use of adjuvant ovarian ablation/suppression is not considered standard practice.	B

Good practice point
Aromatase inhibitors are contraindicated in premenopausal women.

#### Referenzen

Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2014c;32:2255-2269.

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-816.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw (JNCCN)* 2014;12:542-590.

Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:233-240.

### Clinical question 2.4.3

In postmenopausal women with breast cancer that is ER(+) and/or PR(+):

- What is the evidence that adjuvant hormone therapy is effective?
- What is the optimum endocrine agent?
- What is the optimum strategy of endocrine therapy?
- What is the optimum duration of therapy?

Recommendation 2.4.3.1	Grade
Postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer should be treated with hormonal therapy for at least five years. The options include:	
Tamoxifen for five years followed by five years of an aromatase inhibitor.	A
An aromatase inhibitor as initial adjuvant therapy for five years.	A
Tamoxifen for two to three years followed by an aromatase inhibitor to complete five years of adjuvant endocrine therapy or tamoxifen for two to three years followed by five years of adjuvant endocrine therapy.	A

Recommendation 2.4.3.2	Grade
In postmenopausal women, the use of tamoxifen alone for five years can be considered for those who decline, have a contraindication to, or are intolerant of aromatase inhibitors.	A

#### Referenzen

Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2014c;32:2255-2269.

Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-518.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw (JNCCN)* 2014;12:542-590.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

## 2.5 Radiation oncology

### Clinical question 2.5.1

In patients who have undergone a mastectomy for breast cancer, what is the evidence that radiotherapy to the chest wall improves outcome?

Recommendation 2.5.1.1	Grade
Postmastectomy radiotherapy should be recommended in patients with lymph node positive breast cancer if they have high risk of recurrence (≥4 positive lymph nodes and/or T3/T4 primary tumour).	A

Recommendation 2.5.1.2	Grade
Postmastectomy radiotherapy should be recommended in patients with intermediate risk of recurrence (1-3 nodes) and individual patients should be discussed at multidisciplinary team meeting.	B

#### Referenzen

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.

Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253.

Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

### Clinical question 2.5.3

In patients with breast cancer who have undergone breast conserving surgery, what is the evidence that adjuvant radiotherapy improves outcome and what is the optimal dose regimen?

Recommendation 2.5.3.1	Grade
Radiotherapy is recommended for all patients undergoing breast conserving surgery for early breast cancer.	A

Recommendation 2.5.3.2	Grade
Hypofractionation schedules are recommended for patients with early breast cancer.	A

#### Referenzen

Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716.

Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094.

James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Hickey BE, Francis DP. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003860.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, Mackenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520.

### Clinical question 2.5.4

In otherwise healthy patients with breast cancer who have undergone breast conserving surgery, are there any sub populations in terms of age, tumour size and nodal involvement where radiotherapy is not necessary?

Recommendation 2.5.4.1	Grade
In patients who have undergone breast conserving surgery for early breast cancer, adjuvant radiotherapy shows a benefit in all subpopulations.	A

Good practice point
Although there is a benefit across all subpopulations, there may be a justification for avoiding adjuvant radiotherapy in certain patients with low-risk breast cancer, following discussion at a multidisciplinary team meeting.

#### Referenzen

Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141-4149.

Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970.

Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382-2387.

#### Clinical question 2.5.5

In patients with breast cancer who have undergone breast conserving surgery, what is the evidence that a radiotherapy boost improves outcome?

Recommendation 2.5.5.1	Grade
In patients who have breast conserving surgery, radiotherapy boost is recommended for patients aged 50 or under at diagnosis.	A

Recommendation 2.5.5.2	Grade
Radiotherapy boost should be considered in patients >50 who have risk factors (e.g. high grade invasive cancers).	A

#### Referenzen

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265.

Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

#### Clinical question 2.5.7

In patients with invasive breast cancer with node positive disease who have undergone axillary lymph node dissection, who should receive regional nodal radiation?

Recommendation 2.5.7.1	Grade
Recommend adjuvant radiation to the supraclavicular fossa in patients with four or more positive axillary nodes.	C

Recommendation 2.5.7.2	Grade
Consider adjuvant radiation to the supraclavicular fossa in selected patients with 1-3 positive axillary nodes.	C

Recommendation 2.5.7.3	Grade
Consider irradiation to the internal mammary chain in patients with positive axillary nodes and/or inner quadrant tumours.	B

Recommendation 2.5.7.4	Grade
Consider adjuvant radiation to the axilla in patients with positive axillary nodes who have not had an axillary dissection.	B

Good practice point
The Guideline Development Group do not recommend adjuvant radiotherapy to the axilla for early breast cancer after axillary lymph node dissection.

## Referenzen

---

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.

Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:860-866.

Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 1995;36:172-176.

Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:97-101.

Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, van den Bogaert W, et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol* 2010;49:24-34.

Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.

Overgaard M. Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:292-299.

Poortmans P. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer* 2013;49:S1-S2.

Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126.

Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 2013;31:18 Supplement.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline [online]. Edinburgh (UK): SIGN; 2013. (SIGN 134). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1072/sign134.pdf>.

Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:383-388.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, Feb 2020) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
4	(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])
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) 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 study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology

	assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
8	((#7) AND ("2015/02/01"[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 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
7	(((#6) AND ("2015/02/01"[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. **Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al.** Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423-438.
2. **Department of Health Ireland.** Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer [online]. Dublin (IRL): Department of Health; 2015. [Zugriff: 15.06.2020]. (National Clinical Guideline; Band 7). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/breast/breastguideline.pdf>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau vom 15. Juli 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1164/2010-07-15\\_IQWiG\\_Aromatasehemmer.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1164/2010-07-15_IQWiG_Aromatasehemmer.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebin der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 15. August 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5) Inkrafttreten: 1. Januar 2020 [online]. 15.08.2019. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2013/DMP-A-RL\\_2019-08-15\\_iK-2020-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2013/DMP-A-RL_2019-08-15_iK-2020-01-01.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL\\_2019-12-19\\_iK-2020-03-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf).
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 15.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-03\\_Abschlussbericht\\_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf).
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 15.06.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf).

9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2020 exceptional surveillance of early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG101) [online]. London (GBR): 2020. [Zugriff: 07.09.2020]. (NICE surveillance report; Band NG101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/2020-exceptional-surveillance-of-early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng101-pdf-9171161849797>.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): 2018. [Zugriff: 15.06.2020]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
11. **Xiao H, Jiang X, Chen C, Montero AJ, Diaby V.** Longitudinal Effects of Adjuvant Endocrine Therapy on the Quality of Life of Post-menopausal Women with Non-metastatic ER+ Breast Cancer: A Systematic Review. *Pharmacoecon Open* 2018;2(4):359-369.

## Anhang

*Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht der zu bewertenden Studien und der Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher und fortgeschrittener Brustkrebs) (IQWiG, 2016 [7].)*

Stadium Therapiestrategie Vergleich	Anzahl der Studien	Anzahl der publizierten Studien	Anzahl der Patientinnen
<b>Früher Brustkrebs</b>			
<b>Upfronttherapie</b>			
Anastrozol vs. Tamoxifen	1 (ATAC)	1	6241 <sup>a</sup>
Letrozol vs. Tamoxifen	1 (BIG 1-98)	1	Primary-Core-Analyse <sup>b</sup> : 8010 Analyse der Monotherapiearme <sup>c</sup> : 4922
Letrozol vs. Anastrozol	1 (FACE)	0	4172
<b>Sequenztherapie</b>			
Anastrozol vs. Sequenz (Tam → Exe)	1 (TEAM-Japan)	1	111
Sequenz (Let → Tam) vs. Tamoxifen	1 (BIG 1-98)	1	3088
Sequenz (Let → Tam) vs. Letrozol	1 (BIG 1-98)	1	3086
<b>Switchtherapie</b>			
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)	5 (ABCSG 08, ARNO 95, ITA, NSAS BC 03, Van Calster 2011)	5	4845
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)	2 (Francini 2006, IES)	2	4784
<b>Erweiterte Therapie</b>			
Letrozol vs. Placebo	1 (MA-17)	1	5170 <sup>d</sup>
<b>Neoadjuvante Therapie</b>			
Letrozol vs. Placebo	0	0	0
<b>Fortgeschrittener Brustkrebs</b>			
<b>Erstlinientherapie</b>			
Anastrozol vs. Tamoxifen	4 (1033IL/0030, Milla Santos 2003, TARGET, TARGET-Japan)	3	1290
Letrozol vs. Tamoxifen	1 (P025)	1	916
<b>Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen</b>			
Exemestan vs. Anastrozol	1 (A5991021)	1	130
Letrozol vs. Anastrozol	1 (Rose 2003)	1	713
<b>Drittlinientherapie</b>			
AI vs. Placebo	0	0	0
a: Anzahl der Patientinnen, die an dem Subprotokoll zur Lebensqualität teilgenommen haben, n = 732 b: In die Primary-Core-Analyse sind alle Behandlungsarme der Randomisierungsoptionen 1 und 2 eingeschlossen, bei denen die Patientinnen zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder Tamoxifen zugeteilt wurden (Monotherapiearme und Sequenztherapiearme). c: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme aus den Randomisierungsoptionen 1 und 2. d: Anzahl der Patientinnen, die an dem Subprotokoll zur Lebensqualität teilgenommen haben, n = 3618			

*Tabelle 2: Basis information of included studies (modifiziert) (Xiao H et al., 2018 [11].)*

Study	Region	Trial name	Arms	Treatment duration (y)	QOL endpoint	QOL instrument	QOL study/trial samples (N/N)	Timing of QOL measures
Buijs et al. 2007 [13]	Netherlands	Unkown	High dose CTX + RTX + TAM vs. conventional CTX + RTX + TAM	5	Secondary	SF-36, VAS, RSCL	885/804	After CTX completion, after RTX completion, every 6 mo thereafter
Cella et al. 2006 [21]	Multinational	ATAC	ANA vs. TAM vs. ANA + TAM	5	Secondary	FACT-B, FACT-ES	1105/9366	BL, 3 and 6 mo, every 6 mo thereafter
Crivellari et al. 2000 [14]	Multinational	IBCSG Trial VII	TAM alone vs. TAM + CMF	5	Secondary	PACIS	NR/608	2 mo, then every 3 mo until 24 mo
Fallowfield et al. 2004 [22]	Multinational	ATAC	ANA vs. TAM vs. ANA + TAM	5	Secondary	FACT-B, FACT-ES	1055/9366	BL, 3 and 6 mo, every 6 mo thereafter
Francini et al. 2006 [15]	Unknown	Unknown	2-3 y TAM → EXE vs. 5 y TAM	5	Secondary	EORTC QLQ-C30	NR/60	BL, after 6 and 12 mo oft x
Goss et al. 2016 [23]	Canada, USA	MA-17R	5 y AI + 5 y LET vs. 5 y AI + PL	10	Secondary	SF-36, MENQOL	1630/1918	BL and 12, 24, 36, 48 and 60 mo
Land et al. 2004 [16]	USA	NSABP B-23	CMF + 5 y TAM vs. CMF + PL vs. AC + TAM vs. AC + PL	5	Secondary	FACT-B, SCL, SF-36	160/2008	Beginning of each CTX cycle and at several FU time points
Mamounas et al. 2008 [20]	USA	NSABP B-33	5 y TAM → EXE vs. 5 y TAM → PL	5	Secondary	MENQOL	454/1598	BL and through 24 mo of FU
Muss et al. 2008 [24]	Multinational	MA.17	5 y TAM → LET vs. 5 y TAM → PL	5	Secondary	SF-36, MENQOL	3612/5187	BL, 24 mo
Ohsumi et al. 2011 [17]	Japan	N-SAS BC 03	1-4 y TAM → ANA vs. TAM	5	Secondary	FACT-B, FACT-ES, CES-D, FACT-G	694/NR	BL, 3 mo 1 and 2 y
Pagani et al. 2004 [18]	Multinational	IBCSG trials 12-93 and 14-93	5 y TOR vs. 5 y TAM	5	Secondary	LASA	697/1037	BL, mo 3, 6, 9, 12, 18 and 24, yearly thereafter for 6 y
Takei et al. 2012 [19]	Japan	N-SAS BC 04	TAM vs. EXE vs. ANA	5	Secondary	FACT-B, FACT-ES, CES-D, FACT-G	166/NR	BL, 3 and 12 mo
Whelan et al. 2005 [25]	Multinational	MA.17	5 y TAM → LET vs. 5 y TAM → PL	5	Secondary	SF-36, MENQOL	3612/5187	Semi-annually during y 1, annually thereafter

**Tabelle 3: Main findings regarding quality of life (Xiao H et al., 2018 [11].)**

Study	Mean age (y)	Main QOL findings	Clinical significance of QOL study findings
Buijs et al. 2007 [13]	NA	Shortly after high-dose chemotherapy, HR-QOL was negatively affected compared with conventional-dose chemotherapy. 1 year after random assignment, differences were negligible.	Yes
Cella et al. 2006 [21]	63.6	Following an initial worsening of the mean ES score at 3 months in both groups, the ES score stabilized, although it never recovered to baseline levels, even at 5 years.	Yes
Crivellari et al. [2000]	NA	All treatment groups showed substantial improvement in QOL scores during adjuvant therapy. Longer initial cytotoxic therapy delayed improvement in QOL scores. Later cytotoxic therapy had transient adverse effects.	No
Fallowfield et al. 2004 [22]	63.6	Following an initial worsening of the mean ES score at 3 months in both groups, the ES score stabilized, although it never recovered to baseline levels, even at 5 years.	Yes
Francini et al. 2006 [15]	61.5	Compared with baseline, none of the p-values in the functional and symptom scales showed any clear between-group trend at month 6 but, at month 12, there was a trend toward improved physical functioning, global health status and global QOL scores in the exemestane group, the between-group difference was not statistically significant.	No
Goss et al. 2016 [23]	65.1	No statistically significant between-group differences were observed in the SF-36 summary scores on any of the four MENQOL symptom subscales.	Yes
Land et al. 2004 [16]	50.6% < 49	The effects of tamoxifen arm, surgery, tumour size group, and age were either not statistically significant or were of negligible magnitude.	No
Mamounas et al. 2008 [20]	NA	No significant treatment effects in the vasomotor (p = 0.87), psychosocial (p = 0.27), physical (p = 0.13), or sexual (p = 0.23) scales.	No
Muss et al. 2008 [24]	62.23	There was no difference in QOL at 24 months among letrozole- and placebo-treated patients aged $\geq 70$ years.	Yes
Ohsumi et al. 2011 [17]	NA	Total scores of FACT-G, FACT-ES, and the FACT-G physical well-being subscale were statistically significantly better in the tamoxifen group than in the anastrozole group (p = 0.042, 0.038, and 0.005, respectively). Total FACT-G scores declined in the anastrozole group at 1 year and continued to do so until 2 years, whereas the scores of the tamoxifen group were generally stable in all questionnaires.	Yes
Pagani et al. 2004 [18]	59	No significant difference between toremifene and tamoxifen emerged on any of the ten items assessed at the different time points, e.g. physical well-being and hot flushes. Physical well-being scores declined initially, possibly due to chemotherapy, but then recovered. LASA scores for hot flushes also declined initially, indicating decreased QOL associated with hot flushes, but began to recover with increasing follow-up after month 12.	No
Takei et al. 2012 [19]	63	In the tamoxifen group, FACT-G and BCS scores increased after treatment began. FACT-B scores increased after treatment and remained significantly higher in the tamoxifen group than in the exemestane or anastrozole groups for 1 year (p = 0.045). ES scores were largely unchanged in all three treatment groups, and there was no significant difference between any groups (p = 0.36). In all patients assigned to exemestane or tamoxifen, FACT-B scores increased after treatment began and remained significantly higher in the tamoxifen group than in the exemestane group for 1 year (p = 0.047).	Yes
Whelan et al. 2005 [25]	62.23	Mean change in QOL scores for minority women who received letrozole demonstrated improved mental health at the 6-month assessment (p = 0.02) and less bodily pain at the 12-month assessment (p = 0.046).	Yes

*Tabelle 4: Summary of all recommendations (original recommendations and focused update recommendations) (Burnstein HJ et al., 2019 [1].)*

No.	Clinical Question	2010 Recommendation	2013 Recommendation	2016 Recommendation	2018 Recommendation
1a	What adjuvant endocrine treatments should be offered to postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer?	Postmenopausal women should consider taking an AI during the course of adjuvant treatment to lower recurrence risk, either as primary therapy or after 2-3 years of tamoxifen. Duration of AI therapy should not exceed 5 years.	II. Women diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer who are postmenopausal should be offered adjuvant endocrine therapy with one of the following initial options:	No change	No change
1b	What is the appropriate duration of adjuvant endocrine therapy?	Therapie with an AI should not extend beyond 5 years in either the primary or extended adjuvant settings outside the clinical trials setting. In the sequential setting, patients should receive an AI after 2 to 3 years of tamoxifen for a total of 5 years of adjuvant endocrine therapy. Patients initially treated with an AI but who discontinue treatment before 5 years of therapy should consider incorporation of tamoxifen for a total of 5 years of adjuvant endocrine therapy.	IIA. Tamoxifen for a duration of 10 years. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or IIB. An AI for a duration of 5 years. There are insufficient data currently to recommend an AI for a duration of greater than 5 years. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or IIC. Tamoxifen for an initial duration of 5 years, then a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or IID. Tamoxifen for a duration of 2-3 years and a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)	No change	1. Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy. 2. Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment. 3. Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment. 4. As prevention of secondary or contralateral breast cancers is a major benefit of extended AI therapy and overall survival is not, the risk of second breast cancers (or not) based on prior therapy should inform the decision to pursue extended treatment. 5. Extended therapy carries ongoing risks and side effects, which should be weighed against the potential absolute benefits of longer treatment, in a shared decision-making process between the clinical team and the patient. Qualifying statement: To date, none of the studies have shown improvement in overall survival

					with longer-duration AI therapy. As such, the recommendations on extended adjuvant AI therapy are based on benefits that include prevention of distant recurrence and prevention of second breast cancers.
1c	If tamoxifen is administered first, how long should it be continued before the switch to an AI?	Patients who initially receive tamoxifen as adjuvant therapy may be offered an AI after 2-3 years (sequential) or after 5 years (extended) of therapy. The best time to switch from an AI to tamoxifen (for the converse) is not known. Switching at 2-3 years is recommended, but switching at 5 years is also supported by available data.	IIC. Tamoxifen for an initial duration of 5 years, then a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or IID. Tamoxifen for a duration of 2-3 years and a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)	No change	No change
2	Are there specific patient populations that derive different degrees of benefit from an AI compared with tamoxifen?	A specific marker or clinical subset that predicts which adjuvant treatment strategy (tamoxifen alone, AI alone, or AI and tamoxifen based) is best has not been identified. Among men with breast cancer, tamoxifen remains the standard adjuvant endocrine treatment. The CYP2D6 genotype is not recommended to select adjuvant endocrine therapy. Caution with concurrent use of CYP2D6 inhibitors (such as bupropion, paroxetine, or fluoxetine) and tamoxifen is recommended because of drug-drug interactions.	No change	No change	No change
3	What are the toxicities and risks of adjuvant endocrine therapy?	Clinicians should consider adverse effect profiles, patient preferences, and pre-existing conditions when they discuss adjuvant endocrine strategies. Adverse effect profiles should be discussed with patients when available treatment options are presented. Clinicians may recommend that patients change treatments if adverse effects are	No change	No change	No change

		intolerable or patients are persistently noncompliant with therapy.			
4	Are AIs effective adjuvant therapy for women who are premenopausal at the time of diagnosis?	Women who are pre- or perimenopausal at diagnosis should be treated with 5 years of tamoxifen.	<p>Women diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer who are pre-/perimenopausal should be offered adjuvant endocrine therapy as follows:</p> <p>IA. Tamoxifen for an initial duration of 5 years.</p> <p>IB. After 5 years, women should receive additional therapy based on menopausal status:</p> <p>IB1. If women are pre-/perimenopausal, or if menopausal status is unknown or cannot be determined, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or</p> <p>IB2. If women have become definitively postmenopausal, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years or should switch to up to 5 years of AI for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality for tamoxifen: High, Evidence Quality for AI: High, Strength of Recommendation: Strong)</p>	No change	No change
5	Can the third-generation AIs be used interchangeably?	Meaningful clinical differences between the commercially available third-generation AIs have not been demonstrated to date. The Update Committee believes that postmenopausal patients intolerant of one AI may be advised to consider tamoxifen or a different AI.	<p>III. Women who are postmenopausal and are intolerant of either tamoxifen or an AI should be offered the alternative type of adjuvant endocrine therapy.</p> <p>IIIA. If women have received an AI but discontinued treatment at &lt; 5 years, they may be offered tamoxifen for a total of 5 years. (Type: Informal consensus, Evidence Quality: Low, Strength of Recommendation: Weak)</p> <p>IIIB. If women have received tamoxifen for 2-3 years, they should be offered a switch to an AI for up to</p>	No change	No change

			5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)		
6	What is the appropriate sequence of adjuvant endocrine therapy?		<p>IV. Women who have received 5 years of tamoxifen as adjuvant endocrine therapy should be offered additional adjuvant endocrine treatment.</p> <p>IVA. If women are postmenopausal, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years or should switch to up to 5 years of AI for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p> <p>IVB. If women are pre-/perimenopausal or menopausal status cannot be ascertained, they should be offered 5 additional years of tamoxifen for a total of 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p>	No change	No change
7	Should premenopausal women with ER-positive tumors receive adjuvant ovarian suppression in addition to standard adjuvant therapy and, if so, in which subsets of patients?			<p>Recommendation 1.1 The Panel recommends that higher-risk patients should receive ovarian suppression in addition to adjuvant endocrine therapy, whereas lower-risk patients should not. (Type: Evidence-Based and Panel Consensus, Evidence Quality: Intermediate, Strength of Recommendation: Moderate)</p> <p>Qualifying statement: The Panel notes that two prospective studies did not show overall clinical benefit for the addition of ovarian suppression to tamoxifen in premenopausal, ER-positive breast cancer. However, in a large subset of women with higher-risk cancers, nearly</p>	No change

				<p>all of whom received chemotherapy but remained premenopausal, ovarian suppression added to tamoxifen reduced the risk of breast cancer recurrence. Because of the design of the clinical trials, there are few definitive criteria by which to define risk.</p> <p><b>Recommendation 1.2</b> Women with stage II or III breast cancers who would ordinarily be advised to receive adjuvant chemotherapy should receive ovarian suppression in addition to endocrine therapy. (Type: Evidence-Based and Panel Consensus, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Moderate)</p> <p><b>Recommendation 1.3</b> Women with stage I or II breast cancers at higher risk of recurrence, who might consider chemotherapy, may also be offered ovarian suppression in addition to endocrine therapy. (Type: Evidence-Based and Panel Consensus, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Moderate)</p> <p><b>Recommendation 1.4</b> Women with stage I breast cancers that do not warrant chemotherapy should receive endocrine therapy but not ovarian suppression. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p> <p><b>Recommendation 1.5</b> Women with node-negative cancers <math>\leq 1</math> cm (T1a, T1b) should receive endocrine therapy but not ovarian suppression. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p> <p><b>Qualifying statement:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The standard duration of ovarian suppression in the included trials was 5 years. With no comparative data</li> </ul>	
--	--	--	--	---	--

				<p>available on alternative durations, the Panel supports ovarian suppression for 5 years.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To date, there is no adequate evidence to assess the benefit of adjuvant ovarian suppression in women at sufficient risk to warrant chemotherapy compared with 10 years of tamoxifen.</li> <li>• There is no current role for ovarian suppression as adjuvant therapy in ER-negative breast cancers.</li> <li>• There are substantial adverse effects to ovarian suppression. Clinicians and patients should consider the tradeoffs of adverse effects when they choose ovarian suppression.</li> <li>• The long-term effects of ovarian suppression on breast cancer risk and survival are not yet established.</li> </ul>	
8	If ovarian suppression is recommended, should ovarian suppression be administered in combination with tamoxifen or an AI?			<p>Ovarian suppression may be administered with either tamoxifen or an AI. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)</p> <p>Qualifying statement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen and AI therapy differ in their adverse effect profiles, which may affect patient preferences.</li> <li>• Clinicians should be alert to the possibility of incomplete ovarian suppression with GnRH agonist therapy and should evaluate patients in whom there is concern for residual ovarian function.</li> </ul>	No change

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-220**

**Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der “adjuvanten Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Basis der adjuvanten Behandlung ist die endokrine Therapie. Sie erfolgt in Abhängigkeit vom Menopausenstatus. Standard bei prämenopausalen Patientinnen ist die Gabe von Tamoxifen über mindestens 5 Jahre, ggf. in Kombination mit Ovarialsuppression bzw, bei erhöhtem Risiko ein Aromatasehemmer in Kombination mit Ovarialsuppression. Standard bei postmenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko ist die initiale Gabe eines Aromatasehemmers, mit späterem Wechsel auf Tamoxifen.

Zusätzliche (neo)adjuvante Chemotherapie führt zu einer weiteren Senkung des Rezidivrisikos beim frühen Mammakarzinom. Der individuelle Nutzen ist abhängig von biologischen Charakteristika des Tumors, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität. Eine Indikation zur Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden.

Standard beim nodal-positiven HR+/HER2- Mammakarzinom (Luminal B, hohe Proliferationsrate) ist die (neo)adjuvante Chemotherapie unter Verwendung evidenzbasierter Therapieprotokolle. Da Patientinnen mit Mammakarzinomen vom Typ Luminal A wahrscheinlich nur in geringerem Ausmaß von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, wird hier ein Verzicht diskutiert und in Studien evaluiert. Multigen-Tests ermöglichen eine weitere Einschätzung des Rezidivrisikos.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels bei Patienten mit nodal-positivem Hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion ist die endokrine Therapie unter Berücksichtigung des Menopausenstatus, in Kombination mit (neo)adjuvanter Chemotherapie.

### **Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

### Fragestellung

Gefragt wird nach dem Behandlungsstandard bei der adjuvanten Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko. Die Fragestellung ist ungenau, da die Faktoren für ein „hohes“ Rezidivrisiko nicht präzisiert sind.

### Stand des Wissens

Basis der adjuvanten Therapie beim östrogen-und/oder progesteronrezeptor-positiven (HR+), invasiven Mammakarzinom ist die endokrine Therapie. Tamoxifen oder Aromatasehemmer reduzieren die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [1-4]. Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie sind [5]:

- Patientinnen mit östrogen-und/oder progesteronrezeptor-positiven ( $\geq 10\%$  progesteronrezeptor-positivem Tumorzellkerne) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.
- Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 –10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.
- Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
- Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
- Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
- Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.

Zusätzliche (neo)adjuvante Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko beim frühen Mammakarzinom [5-8]. Der individuelle Nutzen ist abhängig von biologischen Charakteristika des Tumors, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität. Eine Indikation zur Chemotherapie

**Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
 Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

beim frühen Mammakarzinom ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Patientinnen, v.a. falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist.

Die aktuelle, interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms listet als wichtigste Faktoren für Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms (M0) auf [5]:

- Tumorgroße
- Lymphknotenstatus
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- HER2-Status
- Menopausenstatus
- Alter.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) hat aktuell die Evidenz für diese und weitere, prognostische und prädiktive Faktoren beim frühen Mammakarzinom zusammengefasst, siehe Abbildungen 1 – 3 [7]:

Abbildung 1: Frühes Mammakarzinom (M0) - Prognosefaktoren I [7]

<b>Faktor</b>	<b>LoE</b>	<b>GR</b>	<b>AGO</b>
▪ <b>Tumorgroße - pT</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>Lymphknotenstatus - pN</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>Histologischer Typ (muzinös, tubulär etc.)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
▪ <b>Grading (Elston &amp; Ellis) – G</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
▪ <b>Alter</b>	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
▪ <b>Histologisch nachgewiesener Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (L1, V1)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
▪ <b>pCR nach NACT* bei (Lum B-like, HER2+, TN)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>Erhöhtes Rezidivrisiko bei initial invas.-lob. Typ, cT3/4, N+</b>	<b>2a<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Übergewicht (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ <b>Resektionsstatus – R0 / R1</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>

\* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

**Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

Abbildung 2: Frühes Mammakarzinom (M0) - Prognosefaktoren II [7]

<b>Faktor</b>	<b>LoE</b>	<b>GR</b>	<b>AGO</b>
▪ ER / PgR	2a	B	++
▪ HER2 (IHC, ISH)	2b	B	++
▪ ER / PgR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des molekularen Typs	2b	B	++
▪ uPA / PAI-1 (Femtele® ELISA) in N0	1a	A	+
▪ Proliferationsmarker			
▪ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+

Abbildung 3: Frühes Mammakarzinom (M0) - Prognosefaktoren III [7]

<b>Faktor</b>	<b>LoE</b>	<b>GR</b>	<b>AGO</b>
▪ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen)			
▪ MammaPrint® (N0-1)	1b	A	+*
▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-)	1b	A	+*
▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2 -)	2b	B	+*
▪ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2 -)	2b	B	+*
▪ Breast Cancer Index <sup>SM</sup> (N0-1, HR+ HER2-)	2b	B	+/-*
▪ CTS Clinical Treatment Score**	2b	B	+
▪ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	1a	A	+/-
▪ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	1b	A	+/-
▪ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	1b	B	+/-
▪ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	3a	C	-
▪ Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)	2b <sup>a</sup>	B	+/-

\* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen,

\*\* Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos; § Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

### Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

Das HR+/HER2- Mammakarzinom bildet die zahlenmäßige größte Gruppe der Patientinnen mit frühem Brustkrebs. Speziell für diese, biologische definierte Patientenpopulation benennt die S3 Leitlinie die folgenden Faktoren als Basis einer Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie [5]:

- Ki-67 hoch
- G3
- High Risk Multigen Assay
- junges Erkrankungsalter
- Lymphknotenbefall.

Bei nodal-positiven Tumoren wird derzeit diskutiert und innerhalb von Studien evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene LK) und günstiger Tumorbiologie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann. Die Diskussion entsteht vor allem dadurch, dass die Mehrzahl der Studien die prognostische Bedeutung zusätzlicher Faktoren evaluiert hat, nicht aber prospektiv randomisiert die prädiktive Bedeutung in Bezug auf eine spezifische Intervention, z. B. den Verzicht auf die Chemotherapie.

Bei Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie sind gelten die folgenden Empfehlungen [5, 7, 8]:

- Die Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen entsprechend evidenzbasierten Protokollen verabreicht werden.
- Die Gabe der Zytostatika kann simultan oder sequenziell erfolgen.
- Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
- Bei einem mittleren klinischen Risiko (<3 befallene Lymphknoten) kann Docetaxel/Cyclophosphamid eine Alternative darstellen. Dies ist auch eine Option bei Patientinnen mit Kontraindikationen gegen Anthrazykline.

Darüber hinaus verlängert eine adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression [9-12]. Allerdings ist bisher in der EU kein Bisphosphonat in dieser Indikation zugelassen.

### Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der *adjuvanten* Behandlung von „Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja. Bei Patienten mit niedrigem Lymphknotenbefall (1-3 befallene LK) wird ein Verzicht auf die (neo)adjuvante Chemotherapie diskutiert.

### Referenzen

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378:771-784, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
2. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386:1341-1352, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
3. Davies C, Pan H, Godwin J et al.: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805-816, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
4. Eisen, A., et al., Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer.Evidence-based series, 2014: p. 1-21.
5. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
6. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_20\\_Chemotherapie\\_mit\\_oder\\_ohne\\_zielgerichtete\\_Substanzen\\_beim\\_metastasierten\\_Mammakarzinom.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf)
8. 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>
9. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group: Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353-1361, 2015.

**Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Adjuvante Behandlung von Patienten mit nodal-positivem hormonrezeptor-positiven sowie HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko

[DOI: 10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)

10. Coleman, R., et al., Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:997-1006, 2014. DOI:
11. Ben-Aharon, I., et al., Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy--effect on survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8:e70044.867, 2013. DOI:
12. Coleman, R., et al., Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353-1361, 2015. DOI: