

Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie)

Addendum zum Projekt A26-17
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-83

Version: 1.0

Stand: 31.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2297

DOI: 10.60584/A26-83

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Addendum zum Projekt A26-17

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.07.2026

Interne Projektnummer

A26-83

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-83>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie); Addendum zum Projekt A26-17 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-83>.

Schlagwörter

Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03155997

Keywords

Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03155997

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Mattea Patt
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Silva Wolters

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vom pU nachgereichte Informationen	2
2.2 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen.....	4
2.2.1 Studiencharakteristika.....	4
2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	14
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.2.2.3 Ergebnisse	21
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	29
2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	29
2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	33
2.3 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	35
2.3.1 Studiencharakteristika.....	35
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	42
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	42
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	44
2.3.2.3 Ergebnisse	45
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	53
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	53
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	58
3 Zusammenfassung.....	61
4 Literatur	63
Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	65
A.1 Mortalität (ergänzend dargestellt)	65
A.1.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen.....	65

A.1.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	66
A.2 Morbidität.....	67
A.2.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen.....	67
A.2.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	68
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	69
B.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen.....	70
B.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie.....	6
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	7
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	10
Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokriner Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	12
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	13
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)	16
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie.....	20
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	22
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	25
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)	30
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	34
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	36
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	39

Tabelle 14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	41
Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	43
Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	44
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	45
Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie	49
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	54
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	59
Tabelle 21: Abemaciclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	62
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	70
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	76
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	77
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)	78
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	79
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	85
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	86
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 1 (ergänzend dargestellt).....	65
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 2 (ergänzend dargestellt).....	66
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Fragestellung 1...	67
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Fragestellung 2...	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDK	cyclinabhängige Kinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
FACT-ES	Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MMRM	Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.07.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-17 (Abemaciclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Studie MONARCH-E unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen und der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktor-rezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko hat der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MONARCH-E vorgelegt. Die Studie MONARCH-E ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie gegenüber einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem, definitiv reseziertem Mammakarzinom im frühen Stadium ohne Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A26-17 [1].

Der pU legte in seinem Dossier [2] jeweils Teilpopulationen der prä- und postmenopausalen Patientinnen vor. Die Studie wurde in der Dossierbewertung als grundsätzlich relevant für die Nutzenbewertung eingestuft, allerdings fehlten im Dossier [2] des pU entscheidende, für die Nutzenbewertung erforderliche Informationen, insbesondere hinsichtlich der Bildung der Teilpopulationen der prä- und postmenopausalen Frauen. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten war daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie MONARCH-E insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU weitere Informationen zur Studie MONARCH-E und jeweils neue Auswertungen von Teilpopulationen der prä- und postmenopausalen Patientinnen aus der Studie MONARCH-E nachgereicht. Im Folgenden werden die wesentlichen der vom pU mit der Stellungnahme und in der mündlichen Anhörung [4] nachgereichten Informationen beschrieben und eingeordnet.

2.1 Vom pU nachgereichte Informationen

Zeitpunkt der Zuteilung der endokrinen Therapie

Um für die Nutzenbewertung adäquate Teilpopulationen der prämenopausalen bzw. postmenopausalen Frauen aus der Studie MONARCH-E bilden zu können, mussten Patientinnen in beiden Teilpopulationen zusätzlich anhand der erhaltenen endokrinen Therapien selektiert werden. Damit dabei die Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen erhalten bleibt, muss sichergestellt sein, dass die endokrine Therapie der Patientinnen vor Randomisierung festgelegt wurde oder eine bereits vor Randomisierung bestehende endokrine Therapie zu Studienbeginn fortgeführt wurde. Dies ging aus den im Dossier [2] des pU vorliegenden Angaben inklusive des Studienprotokolls nicht hervor. In seiner Stellungnahme [3] führt der pU aus, dass 63 % der Patientinnen bereits vor Studieneintritt mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden und diese in der Studie fortsetzten. Zum

Zeitpunkt der Zuteilung der endokrinen Therapie (vor oder nach der Randomisierung) bei den verbleibenden 37 % der Patientinnen macht der pU in seiner Stellungnahme keine Angabe. In der mündlichen Anhörung [4] führte der pU aus, dass für alle Patientinnen sehr früh, bereits bevor mit der Patientin über den Einschluss in die Studie gesprochen wurde, die endokrine Therapie festgelegt wurde.

Es verbleibt eine Unsicherheit, weil sich der Zeitpunkt der Zuteilung nicht aus dem Studienprotokoll ergibt und somit unklar ist, ob dies in allen Studienzentren umgesetzt wurde. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen bei der Bildung der vorgelegten Teilpopulationen hinreichend bewahrt ist.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf Basis der Informationen im Dossier des pU konnte die Umsetzung der von G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die in die vorgelegten Teilpopulationen der Studie MONARCH-E eingeschlossenen Patientinnen nicht ausreichend geprüft werden. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU für die vorgelegten Teilpopulationen detaillierte Informationen zu den verabreichten endokrinen Therapien sowie für prämenopausale Patientinnen auch zu den verabreichten Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga nachgereicht.

Es wird von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vorgelegten Teilpopulationen der Studie MONARCH-E ausgegangen.

Begleitbehandlung

Der pU legt Angaben zum Anteil der Patientinnen die zu Studienbeginn eine Therapie mit Bisphosphonat oder Denosumab erhielten vor. Gemäß den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden. Dies entspricht auch den Empfehlungen der Leitlinien [5,6]. Bereits im EPAR [7] wurde angemerkt, dass die Anzahl der verabreichten Bisphosphonat-Therapien in der Studie gering erscheint. In den Angaben zur vorgelegten Teilpopulation der postmenopausalen Frauen erhielten ca. 9,6 % der Patientinnen im Interventionsarm und ca. 8,5 % im Vergleichsarm mit Bisphosphonat oder Denosumab

Es ist daher fraglich, ob die Patientinnen in der Studie MONARCH-E eine leitliniengerechte Versorgung mit Bisphosphonaten oder Denosumab erhielten. Da die Anteile der Patientinnen die eine Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab erhielten zwischen den Studienarmen annähernd gleich verteilt sind, wird nicht davon ausgegangen, dass die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse dadurch relevant eingeschränkt ist.

Umsetzung des Intention to treat(ITT)-Prinzips

In die vom Dossier vorgelegten Analysen der jeweiligen Teilpopulation gingen nur diejenigen Patientinnen ein die zu Studienbeginn und während der gesamten Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende endokrine Therapie erhalten haben. Dadurch war in den vorgelegten Analysen das ITT-Prinzip verletzt. Mit der Stellungnahme [3] legt der pU jeweils Auswertungen der Teilpopulationen aller derjenigen prä- und postmenopausalen Patientinnen vor die zu Studienbeginn mit einer endokrinen Therapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden. In den mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen ist von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen.

Behandlungsdauer mit der endokrinen Therapie

In der Studie MONARCH-E sollte die endokrine Therapie in beiden Studienarmen für mindestens 5 Jahre nach Studienbeginn fortgeführt werden. Gemäß aktueller Leitlinien [5,6,8,9] wird für Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko eine deutlich längere Behandlungsdauer für die adjuvante endokrine Therapie empfohlen (für prämenopausale Frauen bis zu 10 Jahre, für postmenopausale Frauen 7 bis 8 Jahre).

Der pU legt in seinem Dossier Angaben zur Behandlungsdauer lediglich für die ersten 2 Studienjahre vor, obwohl die Patientinnen zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median für etwas über 6 Jahre beobachtet wurden. In der schriftlichen Stellungnahme [3] des pU finden sich widersprüchliche Aussagen zur Behandlungsdauer mit einer endokrinen Therapie. Zum einen gibt der pU an, dass nur für den Zeitraum der Studienbehandlung mit Abemaciclib während der ersten 2 Jahre nach Randomisierung auch detaillierte Informationen zur endokrinen Therapie vorliegen. Informationen zur konkreten Dauer der individuellen endokrinen Therapie außerhalb des Studienbehandlungszeitraums seien nicht erhoben worden. An anderer Stelle findet sich jedoch die Angabe, dass die endokrine Therapie von ca. 85 % der prämenopausalen und ca. 82 % der postmenopausalen Patientinnen für mindestens 5 Jahre fortgeführt wurde. In der mündlichen Anhörung [4] stellte der pU klar, dass die vorgelegten Daten zur endokrinen Therapie sich auf eine Behandlungsdauer von mindestens 5 Jahren beziehen. In Anbetracht der medianen Beobachtungsdauer von 6 Jahren wird für die vorliegende Bewertung daher von einer ausreichend langen Behandlungsdauer ausgegangen.

2.2 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

2.2.1 Studiencharakteristika

Für eine detaillierte Beschreibung der Studie MONARCH-E siehe Dossierbewertung A26-17 [1].

Der pU legt Analysen einer Teilpopulation von insgesamt 1715 prämenopausalen Patientinnen vor, von denen 864 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 851 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden.

Datenschnitte

Bei der MONARCH-E-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 7 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (27.09.2019): geplante Interimsanalyse nach 195 invasiv-krankheitsfreien Überlebensereignissen (IDFS-Ereignisse)
- 2. Datenschnitt (16.03.2020): geplante Interimsanalyse nach 293 IDFS-Ereignissen
- 3. Datenschnitt (08.07.2020): geplante finale IDFS-Analyse nach 390 IDFS-Ereignissen
- 4. Datenschnitt (01.04.2021): post hoc von den Zulassungsbehörden geforderte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben
- 5. Datenschnitt (01.07.2022): geplante Interimsanalyse zum Gesamtüberleben 2 Jahre nach finaler IDFS-Analyse
- 6. Datenschnitt (03.07.2023): geplante Interimsanalyse zum Gesamtüberleben 3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse
- 7. Datenschnitt (15.07.2025): geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 650 Ereignissen

Die Studie ist noch laufend. Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Auswertung zum 7. Datenschnitt (15.07.2025) heran. Nach Angabe des pU handelt es sich dabei um die finale Analyse zum Gesamtüberleben. Die patientenberichteten Endpunkte wurden nur bis 01.07.2022 erhoben. Für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität) zieht der pU daher den 5. Datenschnitt (01.07.2022) heran.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
MONARCH-E	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, maximal 10 Jahre oder Studienende
Morbidität	
Rezidive ^a	bis 10 Jahre oder Studienende
Symptomatik (FACIT-Fatigue)	bis 12 Monate nach Behandlungsende ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	bis 12 Monate nach Behandlungsende ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-B, FACT-ES	bis 12 Monate nach Behandlungsende ^b
Nebenwirkungen	
UEs, Abbruch wegen UEs	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^b
SUEs	bis 5 Jahre nach Studienbeginn
a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Rezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Sekundäres Primärkarzinom sowie Tod ohne Rezidiv b. Der beobachtete Zeitraum bezieht sich auf das Behandlungsende jeglicher Studienmedikation innerhalb der ersten 2 Jahre nach Studienbeginn. FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Lediglich die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive werden in der Studie bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation in den ersten 2 Jahren nach Studienbeginn (zuzüglich 30 Tage oder 12 Monate oder 5 Jahre) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher, in Abhängigkeit vom Studienverlauf, nur Daten für einen verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 864	Endokrine Therapie N = 851
MONARCH-E		
Alter [Jahre], MW (SD)	43 (6)	43 (6)
Median [Min; Max]	44 [23; 57]	44 [24; 59]
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Abstammung, n (%)		
asiatisch	286 (34)	267 (32)
weiß/kaukasisch	531 (62)	528 (63)
andere ^a	47 (5) ^b	56 (7) ^b
Region, n (%)		
Nordamerika/Europa	404 (47)	388 (46)
Asien	248 (29)	245 (29)
andere	212 (25)	218 (26)
ECOG-PS, n (%)		
0	762 (88)	753 (89)
1	102 (12)	98 (12)
primäre radiologisch bestimmte Tumorgroße vor der systemischen Therapie, n (%)		
< 20 mm	212 (25)	211 (25)
≥ 20 bis < 50 mm	420 (49)	420 (49)
≥ 50 mm	197 (23)	190 (22)
fehlend	35 (4)	30 (4)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)		
0	5 (< 1)	1 (< 1)
1–3	304 (35)	319 (38)
4–9	388 (45)	379 (45)
≥ 10	167 (19)	152 (18)
histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)		
G1 – gut differenziert	71 (8)	65 (8)
G2 – mäßig differenziert	383 (44)	384 (45)
G3 – schlecht differenziert	360 (42)	356 (42)
Gx – kann nicht bewertet werden	47 (5)	44 (5)
fehlend	3 (< 1)	2 (< 1)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 864	Endokrine Therapie N = 851
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium IA	1 (< 1)	0 (0)
Stadium IIA	88 (10)	90 (11)
Stadium IIB	86 (10)	107 (13)
Stadium IIIA	380 (44)	341 (40)
Stadium IIIB	24 (3)	22 (3)
Stadium IIIC	281 (33)	289 (34)
fehlend	4 (< 1)	2 (< 1)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)		
positiv	858 (99)	849 (100)
negativ	4 (< 1)	2 (< 1)
unbekannt	1 (< 1)	0 (0)
fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)		
positiv	757 (88)	751 (88)
negativ	73 (8)	71 (8)
unbekannt	9 (1)	9 (1)
fehlend	25 (3)	20 (2)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
positiv	0 (0)	0 (0)
negativ	864 (100)	851 (100)
vorherige Chemotherapie, n (%)		
adjuvante Chemotherapie	500 (58)	486 (57)
neoadjuvante Chemotherapie	354 (41)	356 (42)
keine Chemotherapie	10 (1)	9 (1)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)		
Aromatase-Inhibitoren	234 (27) ^c	212 (25) ^c
Anastrozol	71 (8)	62 (7)
Exemestan	14 (2)	16 (2)
Letrozol	148 (17)	135 (16)
Antiöstrogene	630 (73)	630 (73)
Tamoxifen	630 (73)	639 (75)
GnRH-Analoga	424 (49)	427 (50)
Goserelin	304 (35)	305 (36)
Leuprorelin	146 (17)	135 (16)
Triptorelin	22 (3)	31 (4)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 864	Endokrine Therapie N = 851
Therapieabbruch, n (%) ^d	124 (14) ^b	161 (19) ^b
Studienabbruch, n (%) ^d	200 (28) ^b	234 (27) ^b
a. Andere enthält amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas, schwarz/afro-amerikanisch, Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln, Multiple und fehlende Angaben b. eigene Berechnung c. abweichende Angaben in verschiedenen Tabellen des pU d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben): UEs (4,9 % vs. 0,7 %), Rezidiv (4,5 % vs. 10,9 %), Rückzug der Einwilligung (3,8 % vs. 6,0 %). Die Angaben zu den Gründen für einen Studienabbruch sind unvollständig. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

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

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

Im Interventionsarm haben Patientinnen weniger häufig die Therapie abgebrochen als im Vergleichsarm (14 % vs. 19 %). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Rezidive (4,5 % vs. 10,9 %), Rückzug der Einwilligung (3,8 % vs. 6,0 %) und UEs (4,9 % vs. 0,7 %). Die Zahl der Studienabbrüche war zwischen den Studienarmen etwa ausgeglichen (28 % vs. 27 %). Angaben zu den Gründen für den Studienabbruch liegen nach wie vor nicht vollständig vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte der Studie MONARCH-E.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 864	endokrine Therapie N = 851
MONARCH-E		
Behandlungsdauer ^a mit Abemaciclib [Monate]	N = 863	N = 852
Median [Q1; Q3]	23,7 [23,3; 23,8] ^b	–
Behandlungsdauer ^a mit endokriner Therapie [Monate]	N = 861	N = 852
Median [Q1; Q3]	k. A. ^c	k. A. ^c
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^{a, d}		
Median [Q1; Q3]	76,6 [72,5; 82,3]	76,5 [72,3; 83,2]
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a		
Median [Q1; Q3]	76,7 [72,6; 82,2]	76,8 [72,5; 83,6]
Symptomatik (FACIT-Fatigue) ^e	N = 863	N = 852
Median [Q1; Q3]	8,3 [7,1; 8,5] ^b	8,3 [7,0; 8,5] ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e		
Median [Q1; Q3]	8,3 [7,1; 8,5] ^b	8,3 [7,0; 8,5] ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität ^e		
FACT-B		
Median [Q1; Q3]	8,3 [7,1; 8,5] ^b	8,3 [7,1; 8,5] ^b
FACT-ES		
Median [Q1; Q3]	8,3 [7,1; 8,5] ^b	8,3 [7,1; 8,5] ^b
Nebenwirkungen ^{a, f}		
Median [Q1; Q3]	5,7 [5,6; 5,7] ^b	5,7 [5,6; 5,7] ^b
a. Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15.07.2025 b. eigene Berechnung von Wochen in Monate c. Es liegen keine schlüssigen Angaben zur medianen Behandlungsdauer vor. Aus den nachgereichten Daten geht jedoch hervor, dass 687 (87 %) Patientinnen des Interventionsarms und 599 (82 %) Patientinnen des Vergleichsarms ≥ 5 Jahre mit endokriner Therapie behandelt wurden. d. Die Beobachtungsdauer wurde anhand einer Kaplan-Meier-Kurve berechnet, in der verstorbene Patientinnen zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patientinnen hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Event gewertet werden. e. Angaben beziehen sich auf den 5. Datenschnitt vom 01.07.2022 f. SUE, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen, wurden bis 5 Jahre nach Studienbeginn nachbeobachtet. Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der SUEs vor. 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; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie MONARCH-E wurden die Patientinnen im Interventionsarm etwa 2 Jahre mit Abemaciclib behandelt. Zur Behandlungsdauer mit der endokrinen Therapie liegen für beide Studienarme keine Angaben vor (siehe dazu Abschnitt 2.1).

In beiden Studienarmen beträgt die Beobachtungsdauer zum Datenschnitt 15.07.2025 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes jeweils ca. 77 Monate.

Für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B, FACT-ES), Symptomatik (FACIT-Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sind die medianen Beobachtungsdauern im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben verkürzt. Die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen für diese Endpunkte sind jeweils vergleichbar.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen ausgeglichen (jeweils ca. 6 Monate) aber ebenfalls deutlich kürzer als für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 4 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokriner Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 864	endokrine Therapie N = 851
MONARCH-E		
Surgical procedure	31 (4)	43 (5)
Radiotherapy	34 (4)	41 (5)
1. systemische Folgetherapie	811 (94)	793 (93)
endokrine Therapie ^a	792 (98)	763 (96)
Anastrozol	88 (11)	74 (9)
Exemestan	33 (4)	43 (5)
Goserelin	143 (18)	132 (17)
Letrozol	172 (21)	170 (21)
Leuprorelin	88 (11)	91 (11)
Tamoxifen	478 (59)	438 (55)
zielgerichtete Therapie ^a	8 (1)	38 (5)
jegliche systemische Folgetherapie	811 (94)	793 (93)
Chemotherapie ^a	64 (8)	96 (12)
Capecitabin	29 (4)	53 (7)
Paclitaxel	26 (3)	45 (6)
endokrine Therapie ^a	798 (98)	771 (97)
Anastrozol	135 (17)	117 (15)
Exemestan	66 (8)	73 (9)
Fulvestrant	49 (6)	76 (10)
Goserelin	190 (23)	180 (23)
Letrozol	275 (34)	279 (35)
Leuprorelin	114 (14)	110 (14)
Tamoxifen	506 (62)	459 (58)
zielgerichtete Therapie ^a	78 (10)	139 (18)
Abemaciclib	12 (1)	48 (6)
Ribociclib	29 (4)	51 (6)
a. Prozentangaben für die Wirkstoffklasse und die nachfolgenden Wirkstoffe: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl an Patientinnen mit jeglicher systemischer Folgetherapie		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie MONARCH-E waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Der Anteil an prämenopausalen Patientinnen, die mindestens

eine systemische Folgetherapie erhielten, lag in beiden Studienarmen bei über 90 % und lag damit deutlich über dem Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (ca. 18 bzw. 27 %), siehe auch Tabelle 8). Es wird angenommen, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass auch der Austausch einer Komponente der endokrinen Therapie beispielsweise nach Abbruch wegen UE in diese Auswertung eingeht. Dementsprechend waren die häufigsten Folgetherapien endokrine Therapien.

Gemäß S3-Leitlinie [5] ist bei Auftreten eines Lokalrezidivs eine Operation und gegebenenfalls eine Radiotherapie oder eine systemische Therapie (endokrine Therapie oder Chemotherapie) angezeigt. Bei einem Fernrezidiv wird für prämenopausale Frauen eine endokrin-basierte Therapie mit einem cyclinabhängige-Kinase(CDK)-4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant empfohlen, sofern diese Therapien nicht bereits eingesetzt wurde [5]. Aus dem Dossier des pU geht hervor, dass es sich bei den aufgetretenen Rezidiven in beiden Studienarmen vorwiegend um Fernrezidive handelte (jeweils ca. 80 % bzw. der Patientinnen mit Rezidiv, siehe Tabelle 8). Im Vergleichsarm erhielt jedoch nur etwa die Hälfte der Patientinnen mit Fernrezidiv einen CDK-4/6-Inhibitor als Folgetherapie. Dies wurde von den Stellungnehmenden bereits in der in der mündlichen Anhörung kritisch diskutiert [4].

Dies hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben. Zur weiteren Erläuterung siehe Abschnitt 2.2.2.1.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrung auf Studienebene).

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MONARCH-E	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
a. Kontinuierlich im Studienverlauf auftretender hoher Anteil an Zensierungen aus potenziell informativen Gründen (siehe Kaplan-Meier-Kurven zu Gesamtüberleben sowie krankheitsfreiem Überleben in Anhang A). Es wird angenommen, dass die Zensierungen weitgehend auf Studienabbrüche zurückzuführen sind.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial wird in der Studie MONARCH-E für beide Fragestellungen endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Aus den Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtmortalität wird deutlich, dass Zensierungen bereits früh und dann kontinuierlich über den gesamten Verlauf sowie in relevantem Umfang auftreten (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2). Administrative Zensierungen beispielsweise aufgrund von Datenschnitten spielen in diesem Zeitraum ebenfalls allenfalls eine untergeordnete Rolle. Ein ähnliches Bild bezüglich der Zensierungen zeigt sich auch beim Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Gründe für die frühen und zwischen den Studienarmen zum Teil differenziellen Zensierungen sind weitgehend unklar. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei potenziell um informative Gründe handelt. Insgesamt liegen in der Studie zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts mehr Zensierungen aus unklaren Gründen als Ereignisse vor, und zwar sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei den Rezidiven.

Für die anderen Endpunkte bleibt unklar, in wieweit die unvollständigen Beobachtungen der Patientinnen (potenziell informative Gründe) zu fehlenden Werten führen. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in den Abschnitten 2.2.2.2, 2.2.2.3 und 2.3.2.2 jeweils beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studie MONARCH-E auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen hinsichtlich des Alters, des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), der Tumorcharakteristika und der Vortherapien keine wesentlichen Abweichungen zu der Population der Brustkrebspatientinnen und Brustkrebspatienten im frühen Stadium im aktuellen deutschen Versorgungskontext auf.

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

2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes

- Symptomatik erhoben anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue)
- Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms (FACT-ES)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Diarrhö, Preferred Term (PT) (schwere UEs [CTCAE ≥ 3])
 - Neutropenie, PT (schwere UEs [CTCAE ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)	SUES	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d
MONARCH-E	nein ^f	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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

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

c. Abbruch mindestens eines der eingesetzten Wirkstoffe

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankung (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, schwere UEs), Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs). In den vom pU vorgelegten Auswertungen waren die PTs nicht den zugehörigen SOCs zugeordnet und werden daher nicht herangezogen

e. keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Erläuterung siehe nachfolgender Fließtext, Abschnitt 2.2.2.1).

f. Daten nicht interpretierbar (siehe nachfolgender Fließtext, Abschnitt 2.2.2.1)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben von Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt sich aus einer Phase des krankheitsfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Rezidivs und dem anschließenden Stadium des fortgeschrittenen und / oder metastasierten Mammakarzinoms zusammen.

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [10,11]. Damit ein

beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie MONARCH-E sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des Mammakarzinoms. Gemäß der S3-Leitlinie [5] sollen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eine endokrin-basierte Therapie mit einem CDK-4/6-Inhibitor erhalten. Im Vergleichsarm der Studie MONARCH-E erhielt jedoch nur etwa die Hälfte der Patientinnen mit Fernrezidiv einen CDK-4/6-Inhibitor als Folgetherapie. Dies hat eine systematische Benachteiligung der Patientinnen im Vergleichsarm zur Folge.

Bei aufgrund zahlreicher informativer Zensurungen bereits endübergreifend hohem Verzerrungspotenzial wird der Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund dieser zusätzlichen potenziellen Verzerrung als nicht interpretierbar eingeschätzt.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) und Tod. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes werden die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und als krankheitsfreies Überleben dargestellt.

Gemäß Studienprotokoll erfolgte die Erhebung von Ereignissen des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt mittels regelmäßiger körperlicher Untersuchung und Mammografie. Bei Verdacht auf ein Rezidiv musste dieses durch zusätzliche Bildgebung, sowie durch histologische oder zytologische Untersuchungen bestätigt werden.

Bei der Erhebung des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes besteht aufgrund des unverblindeten Studiendesigns die Gefahr eines Untersucherbias, da die Interpretation von radiologischen und klinischen Daten durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt durch die Kenntnis der Behandlungszuteilung beeinflusst sein kann. Eine Auswertung mittels eines verblindeten Reviews wurde in der Studie nicht durchgeführt. Dieser Aspekt wird bei der

Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitte 2.2.2.2 und 2.3.2.2). Zum vorliegenden finalen Datenschnitt wurde der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen für gut 6 Jahre beobachtet (siehe Tabelle 3). Zu diesem Zeitpunkt war die gemäß Leitlinien [5,6,8,9] empfohlene Dauer der Behandlung mit adjuvanter endokriner Therapie von bis zu 10 Jahren für prämenopausale Frauen mit einem hohen Rezidivrisiko noch nicht erreicht. Der in der S3-Leitlinie empfohlene Zeitrahmen von 10 Jahren für die Nachsorge der Patientinnen ist ebenfalls noch nicht erreicht [5]. Dies bedeutet, dass trotz einer vergleichsweise langen Beobachtungsdauer auch zum Beobachtungsende in der Studie Monarch E nur ein Teil dieses Zeitraums abgedeckt ist. Auch aus den Kaplan-Meier-Kurven ist keine Plateaubildung für den Endpunkt ersichtlich. Dies trägt ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts bei.

Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B, FACT-ES) Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor. Dabei macht der pU in Modul 4 seines Dossiers, wie schon bereits in der vorherigen Nutzenbewertung angemerkt [12], jeweils abweichende Angaben zu der Anzahl der Patientinnen, die zu einzelnen Erhebungszeitpunkten in die jeweiligen Auswertungen eingegangen sind: In den deskriptiven Tabellen zu Rücklaufquoten, in den grafischen Verlaufskurven sowie bei den tabellierten Veränderungen zum Ausgangszustand finden sich jeweils voneinander abweichende Angaben. Es liegen keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen vor, die in die MMRM-Analysen eingehen. Aufgrund der angegebenen Patientenzahlen zu den einzelnen Messzeitpunkten in den tabellierten Veränderungen zum Ausgangszustand, wird angenommen, dass eine ausreichende Anzahl an Patientinnen in die MMRM-Analysen eingegangen ist. Daher können die vorliegenden MMRM-Analysen der Endpunkte zur Symptomatik (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B, FACT-ES) trotz der genannten Einschränkungen herangezogen werden.

Da der pU keine Responderanalysen für die patientenberichteten Endpunkte vorlegt, werden die MMRM-Analysen für die Bewertung herangezogen.

FACT-ES

Der pU legt Auswertungen zweier Skalen vor, die er als FACT-ES 19 und FACT-ESS 18 bezeichnet.

Der FACT-ES setzt sich aus den Skalen des FACT-G sowie der endokrinen Symptomskala ESS-19 zusammen. Gemäß Manual soll ein Gesamtscore berechnet werden [13]. Der pU legt stattdessen nur die Ergebnisse der Subskala ESS-19 vor. Die ebenfalls vorgelegte Subskala ESS-18 entspricht der um die letzte Frage gekürzten Skala ESS-19. Diese Form der Auswertung entspricht ebenfalls nicht den Vorgaben zur Auswertung des FACT-ES. Die ESS-19 und die ESS-18 werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse für die Subskala ESS-19 werden ergänzend in den Ergebnistabellen dargestellt.

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d
MONARCH-E	H	^{e, k}	^{H^{e, f}}	^{H^{e, f, g}}	^{H^{e, f, g}}	^{H^{e, f, g}}	^h	^{H^e}	^{H^{e, i}}	^{H^{e, f}}	^{H^{e, i}}	^{H^{e, i}}	^{H^{e, j}}
a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) und Tod b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Abbruch mindestens eines der eingesetzten Medikamente d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankung (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, schwere UEs), Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs). e. endpunktübergreifendes hohes Verzerrungspotenzial f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung g. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %); im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen und fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung h. keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.2.2.1) i. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen j. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, für nicht schwere UEs zusätzlich fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung k. Daten nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.2.2.1) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala													

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt (siehe Abschnitt 2.2.1 Textabschnitt zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht interpretierbar. Bei aufgrund zahlreicher informativer Zensierungen bereits endübergreifend hohem Verzerrungspotenzial ergibt sich eine weitere relevante potenzielle Verzerrung durch die systematische Benachteiligung der Patientinnen im Vergleichsarm aufgrund nicht adäquater Folgetherapien (siehe Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2.1).

Bei den Ergebnissen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aufgrund der unverblindeten Endpunkterhebung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt hoch. Hinzu kommt, dass die Beobachtungsdauer nur einen Teil des Nachsorgezeitraums abdeckt (siehe Abschnitt 2.2.2.1).

Für die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich zudem jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und eines hohen Anteils nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen, sowie einen im Studienverlauf sinkenden Rücklauf an Fragebogen.

Für die schweren / schwerwiegenden UE-Endpunkte sowie die nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UE-Endpunkte und den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Zudem ergibt sich für die Ergebnisse zu nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UE-Endpunkten und Abbruch wegen UEs ein weiterer Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign und die subjektive Endpunkterhebung.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zusammen (Fragestellung 1). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der Studie MONARCH-E sind in Anhang A.1.1 und Anhang A.2.1 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs finden sich in Anhang B.1.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MONARCH-E^b					
Mortalität					
<i>ergänzend dargestellt</i>					
Gesamtüberleben	864	72 (8,3) <i>mediane Zeit bis zum Ereignis</i> <i>n. e.</i>	851	101 (11,9) <i>mediane Zeit bis zum Ereignis</i> <i>n. e.</i>	HR: 0,69 [0,51; 0,93]; 0,014 ^c
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^d					
Rezidivrate	864	154 (17,8)	851	228 (26,8)	0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001
lokales Brustkrebsrezidiv	864	9 (1,0)	851	18 (2,1)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	864	7 (0,8)	851	9 (1,1)	–
Fernrezidiv	864	124 (14,4)	851	182 (21,4)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	864	6 (0,7)	851	11 (1,3)	–
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	864	8 (0,9)	851	9 (1,1)	–
Tod	864	2 (0,2)	851	6 (0,7)	–
krankheitsfreies Überleben ^e	864	154 (17,8) <i>mediane Zeit bis zum Ereignis</i> <i>n. e.</i>	851	228 (26,8) <i>mediane Zeit bis zum Ereignis</i> <i>n. e.</i>	HR: 0,61 [0,50; 0,75]; < 0,001 ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	863	848 (98,3)	852	756 (88,7)	–
SUEs	863	118 (13,7)	852	77 (9,0)	1,51 [1,15; 1,98]; 0,003
schwere UEs ^f	863	420 (48,7)	852	144 (16,9)	2,88 [2,44; 3,39]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	863	101 (11,7)	852	7 (0,8)	14,24 [6,66; 30,46]; < 0,001

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Neutropenie (PT, schwere UEs ^f)	863	66 (7,6)	852	6 (0,7)	10,86 [4,73; 24,91]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UE)	863	122 (14,1)	852	61 (7,2)	1,97 [1,47; 2,65]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	863	347 (40,2)	852	189 (22,2)	1,81 [1,56; 2,11]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^f)	863	68 (7,9)	852	8 (0,9)	8,39 [4,06; 17,35]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^f)	863	49 (5,7)	852	3 (0,4)	16,13 [5,05; 51,53]; < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^f)	863	21 (2,4)	852	8 (0,9)	2,59 [1,15; 5,82]; 0,017
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	863	11 (1,3)	852	3 (0,4)	3,62 [1,01; 12,93]; 0,035
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^f)	863	181 (21,0)	852	21 (2,5)	8,51 [5,47; 13,24]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^f)	863	19 (2,2)	852	7 (0,8)	2,68 [1,13; 6,34]; 0,020
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, schwere UEs ^f)	863	7 (0,8)	852	17 (2,0)	0,41 [0,17; 0,98]; 0,039
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ^f)	863	14 (1,6)	852	3 (0,4)	4,61 [1,33; 15,97]; 0,008

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14]) b. Datenschnitt: 15.07.2025 c. p-Wert: Log-Rank-Test. Keine Angabe zum Modell, vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell d. Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. Die Summe der Einzelkomponenten ist größer als die Anzahl der Ereignisse zur Berechnung der Rezidivrate. Daher gehen in die Einzelkomponenten vermutlich alle Ereignisse ein und nicht nur die qualifizierenden Ereignisse. e. für Einzelkomponenten siehe Scheitern des kurativen Therapieansatzes f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie			endokrine Therapie			Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^a (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^a (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a ; SMD [95 %-KI]
MONARCH-E^b							
Morbidität							
Symptomatik (FACIT-Fatigue) ^c	754	40,7 (9,1)	-0,7 (0,2)	738	40,3 (9,1)	0,5 (0,2)	-1,23 [-1,86; -0,60]; < 0,001; -0,20 [-0,30; -0,10]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	757	77,9 (15,2)	2,0 (0,4)	739	78,4 (15,8)	2,5 (0,4)	-0,47 [-1,52; 0,57]; 0,375; -0,05 [-0,15; 0,06]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-B ^e	770	107,8 (17,7)	-1,5 (0,5)	751	106,4 (18,2)	0,8 (0,5)	-2,34 [-3,60; -1,08]; < 0,001; -0,19 [-0,29; -0,09]
PWB	774	23,5 (4,1)	-0,6 (0,1)	754	23,1 (4,3)	-0,00 (0,1)	-0,55 [-0,87; -0,22]; 0,001; -0,17 [-0,27; -0,07]
SWB	773	22,8 (4,7)	-1,2 (0,1)	754	22,4 (5,0)	-0,9 (0,1)	-0,32 [-0,67; 0,02]; 0,066; -0,09 [-0,19; 0,01]
EWB	774	18,0 (4,1)	0,0 (0,1)	753	18,0 (4,2)	0,1 (0,1)	-0,11 [-0,39; 0,17]; 0,443; -0,04 [-0,14; 0,06]
FWB	773	19,9 (5,2)	0,0 (0,1)	752	19,6 (5,3)	0,6 (0,1)	-0,57 [-0,92; -0,21]; 0,002; -0,16 [-0,26; -0,06]
BCS	771	23,6 (5,8)	0,3 (0,1)	753	23,2 (5,8)	0,9 (0,1)	-0,59 [-0,97; -0,22]; 0,002; -0,16 [-0,26; -0,06]
ESS-19 ^f (ergänzend dargestellt)	772	60,6 (9,3)	-2,9 (0,3)	755	59,6 (9,9)	-1,6 (0,3)	-1,29 [-2,01; -0,57]; 0,001; -0,18 [-0,28; -0,08]

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie			endokrine Therapie			Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^a (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^a (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a ; SMD [95 %-KI]
a. MMRM mit den Variablen: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pU formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patienten 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. b. Datenschnitt: 01.07.2022 c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten geringere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52). d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100). e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 76). BCS: brustkrebsspezifische Subskala; ESS: Endocrine Symptom Scale; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FWB: funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patientinnen zu Studienbeginn. Wie viele Patientinnen in der Effektschätzung berücksichtigt wurden, ist unklar; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; VAS: visuelle Analogskala							

Wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben, wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie MONARCH-E auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auf Basis der verfügbaren Informationen können daher für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar (zur Begründung siehe Abschnitte 2.2.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, zeigt sich 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. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankung (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

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

Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (schwere UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren

Schaden durch Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung sollten folgende Subgruppenmerkmale betrachtet werden:

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

Der pU hat keine Auswertungen zu Subgruppen vorgelegt. Dies ist nicht sachgerecht. In den Angaben in Modul 4A des Dossiers [2] findet sich für die darin vorgelegte Teilpopulation kein Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation für die beiden genannten Subgruppenmerkmale.

2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.

2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zu Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Informationen zum Schweregrad der eingegangenen Ereignisse vor. Daher wird der Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Spezifische UE Endpunkte

Für die spezifischen UE-Endpunkte Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes liegen keine Informationen zum Schweregrad der eingegangenen Ereignisse vor. Daher wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	Ergebnisse nicht interpretierbar	Endpunktkategorie: Mortalität geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	17,8 % vs. 26,8 % RR: 0,67 [0,56; 0,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich ^d
krankheitsfreies Überleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,61 [0,50; 0,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik		
FACIT-Fatigue	-0,7 vs. 0,5 MWD: -1,23 [-1,86; -0,60] p < 0,001 SMD: -0,20 [-0,30; -0,10] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	2,0 vs. 2,5 MWD: -0,47 [-1,52; 0,57]; p = 0,375	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-B (Gesamtscore)	-1,5 vs. 0,8 MWD: -2,34 [-3,60; -1,08] p < 0,001 SMD: -0,19 [-0,29; -0,09] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	13,7 % vs. 9,0 % RR: 1,51 [1,15; 1,98] RR: 0,66 [0,51; 0,87] ^f p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	48,7 % vs. 16,9 % RR: 2,88 [2,44; 3,39] RR: 0,35 [0,29; 0,41] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	11,7 % vs. 0,8 % RR: 14,24 [6,66; 30,46] RR: 0,07 [0,03; 0,15] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (PT, schwere UEs)	7,6 % vs. 0,7 % RR: 10,86 [4,73; 24,91] RR: 0,09 [0,04; 0,21] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	14,1 % vs. 7,2 % RR: 1,97 [1,47; 2,65] RR: 0,51 [0,38; 0,68] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	40,2 % vs. 22,2 % RR: 1,81 [1,56; 2,11] RR: 0,55 [0,47; 0,64] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	7,9 % vs. 0,9 % RR: 8,39 [4,06; 17,35] RR: 0,12 [0,06; 0,25] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Diarrhö (PT, schwere UEs)	5,7 % vs. 0,4 % RR: 16,13 [5,05; 51,53] RR: 0,06 [0,02; 0,20] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	2,4 % vs. 0,9 % RR: 2,59 [1,15; 5,82] RR: 0,39 [0,17; 0,87] p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Leber- und Gallenerkrankung (SOC, schwere UEs)	1,3 % vs. 0,4 % RR: 3,62 [1,01; 12,93] RR: 0,28 [0,08; 0,99] ^f p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	21,0 % vs. 2,5 % RR: 8,51 [5,47; 13,24] RR: 0,12 [0,08; 0,18] ^f p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	2,2 % vs. 0,8 % RR: 2,68 [1,13; 6,34] RR: 0,37 [0,16; 0,88] ^f p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, schwere UEs)	0,8 % vs. 2,0 % RR: 0,41 [0,17; 0,98] p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)	1,6 % vs. 0,4 % RR: 4,61 [1,33; 15,97] RR: 0,22 [0,06; 0,75] ^f p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. nicht adäquate Folgebehandlung der Patientinnen mit Fernrezidiv (siehe Abschnitt 2.2.1) d. Das Ausmaß wird aus dem Ergebnis der Rezidivrate abgeleitet. e. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MWD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö, Untersuchungen (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Leber- und Gallenerkrankung (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Augenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit dem Ausmaß beträchtlich. Darüber hinaus zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit Ausmaß gering für ein spezifisches UE.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Dabei ergeben sich insbesondere sowohl für die Gesamtrate der SUEs, schweren UEs und

Abbrüche wegen UEs wie auch für mehrere spezifische UEs Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Abemaciclib mit bis zu erheblichem Ausmaß.

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

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

2.3 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

2.3.1 Studiencharakteristika

Für eine detaillierte Beschreibung der Studie MONARCH-E siehe Dossierbewertung A26-17 [1]. Informationen zu den Datenschnitten, geplante Dauer der Nachbeobachtung, dem endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial, sowie der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 2.2.1.

Der pU legt Analysen einer Teilpopulation von insgesamt 2748 postmenopausalen Patientinnen vor, von denen 1364 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 1384 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden.

Tabelle 12 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1364	Endokrine Therapie N = 1384
MONARCH-E		
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (9)	59 (9)
Median [Min; Max]	59 [32; 89]	59 [27; 86]
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Abstammung, n (%)		
asiatisch	259 (19 ^a)	251 (18 ^a)
weiß/kaukasisch	1028 (75 ^a)	1047 (76 ^a)
andere ^b	77 (6) ^a	86 (6) ^a
Region, n (%)		
Nordamerika/Europa	739 (54)	747 (54)
Asien	209 (15)	207 (15)
andere	416 (31)	430 (31)
ECOG-PS, n (%)		
0	1135 (83)	1111 (80)
1	229 (17)	273 (20)
primäre radiologisch bestimmte Tumorgroße vor der systemischen Therapie, n (%)		
< 20 mm	385 (28)	377 (27)
≥ 20 bis < 50 mm	695 (51)	746 (54)
≥ 50 mm	226 (17)	198 (14)
fehlend	58 (4)	63 (5)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)		
0	0 (0)	5 (< 1)
1–3	458 (34)	459 (33)
4–9	581 (43)	589 (43)
≥ 10	325 (24)	331 (24)
histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)		
G1 –gut differenziert	94 (7)	105 (8)
G2 – mäßig differenziert	653 (48)	662 (48)
G3 – schlecht differenziert	562 (41)	551 (40)
Gx – kann nicht bewertet werden	52 (4)	62 (5)
fehlend	3 (< 1)	4 (< 1)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1364	Endokrine Therapie N = 1384
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium IA	0 (0)	0 (0)
Stadium IIA	119 (9)	124 (9)
Stadium IIB	160 (12)	147 (11)
Stadium IIIA	524 (38)	536 (39)
Stadium IIIB	59 (4)	49 (4)
Stadium IIIC	500 (37)	526 (38)
fehlend	2 (< 1)	2 (< 1)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)		
positiv	1356 (99)	1370 (99)
negativ	6 (< 1)	13 (< 1)
unbekannt	1 (< 1)	1 (< 1)
fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)		
positiv	1154 (85)	1169 (85)
negativ	170 (13)	179 (13)
unbekannt	11 (< 1)	10 (< 1)
fehlend	29 (2)	26 (2)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
positiv	0 (0)	1 (< 1)
negativ	1364 (100)	1383 (100)
vorherige Chemotherapie, n (%)		
adjuvante Chemotherapie	841 (62)	846 (61)
neoadjuvante Chemotherapie	449 (33)	454 (33)
keine Chemotherapie	74 (5)	84 (6)
endokrine Therapie zu Beginn, n (%)		
Aromatase-Inhibitoren	1222 (90) ^c	1230 (89) ^c
Anastrozol	443 (33)	471 (34)
Letrozol	778 (57)	760 (55)
Antiöstrogene	142 (10)	154 (11)
Tamoxifen	142 (10)	154 (11)
GnRH-Analoga	26 (2)	29 (2)
Goserelin	20 (2)	25 (2)
Leuprorelin	4 (< 1)	5 (< 1)
Triptorelin	5 (< 1)	1 (< 1)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1364	Endokrine Therapie N = 1384
Therapieabbruch, n (%) ^d	278 (20) ^a	232 (17) ^a
Studienabbruch, n (%) ^d	413 (30) ^a	430 (31) ^a
a. eigene Berechnung b. andere enthält amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas, schwarz/afro-amerikanisch, Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln, multiple und fehlende Angaben c. abweichende Angaben in verschiedenen Tabellen des pU d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben): UEs (6,7 % vs. 0,9 %), Rezidiv (5,9 % vs. 9,1 %), Rückzug der Einwilligung (5,9 % vs. 5,5 %). Die Angaben zu den Gründen für einen Studienabbruch sind unvollständig. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

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

Die vom pU ausgewertete Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen der MONARCH-E war zu Studieneintritt im Median 59 Jahre alt. Bei ca. 80 % der Patientinnen wurde bei der Erstdiagnose Tumorstadium III (A bis C) festgestellt. Der Anteil der mit einer adjuvanten Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen lag bei ca. 60 % und ca. 33 % waren mit einer neoadjuvante Chemotherapie vorbehandelt.

Zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts (15.07.2025) war die Anzahl der Therapieabbrecher zwischen den Studienarmen ausgeglichen (ca. 20 % im Interventionsarm vs. ca. 17 % im Vergleichsarm). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren UEs (6,7 % vs. 0,9 %), Rezidive (5,9 % vs. 9,1 %) und Rückzug der Einwilligung (5,9 % vs. 5,5 %). Die Zahl der Studienabbrüche war zwischen den Studienarmen etwa ausgeglichen (30 % vs. 31 %). Angaben zu den Gründen für den Studienabbruch liegen nach wie vor nicht vollständig vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 13 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte der Studie MONARCH-E.

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1364	endokrine Therapie N = 1384
MONARCH-E		
Behandlungsdauer ^a mit Abemaciclib [Monate]	N = 1363	
Median [Q1; Q3]	23,6 [10,5; 23,8] ^b	–
Behandlungsdauer ^a mit endokriner Therapie [Monate]	N = 1358	N = 1385
Median [Q1; Q3]	k. A. ^c	k. A. ^c
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^{a, d}		
Median [Q1; Q3]	77,3 [72,5; 83,3]	77,6 [72,5; 83,3]
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a		
Median [Q1; Q3]	77,1 [72,5; 83,2]	77,4 [72,5; 83,2]
Symptomatik (FACIT-Fatigue) ^e		
Median [Q1; Q3]	8,3 [6,4; 8,5] ^b	8,3 [6,9; 8,5] ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e		
Median [Q1; Q3]	8,3 [6,8; 8,5] ^b	8,3 [6,9; 8,5] ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität ^e		
FACT-B		
Median [Q1; Q3]	8,3 [6,8; 8,5] ^b	8,3 [7,0; 8,5] ^b
FACT-ES		
Median [Q1; Q3]	8,3 [6,9; 8,5] ^b	8,3 [7,0; 8,5] ^b
Nebenwirkungen ^{a, f}		
Median [Q1; Q3]	5,7 [5,6; 5,7] ^b	5,7 [5,6; 5,7] ^b
a. Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15.07.2025 b. eigene Umrechnung von Wochen in Monate c. Es liegen keine schlüssigen Angaben zur medianen Behandlungsdauer vor. Aus den nachgereichten Daten geht jedoch hervor, dass 1016 (84 %) Patientinnen des Interventionsarms und 976 (81 %) Patientinnen des Vergleichsarms ≥ 5 Jahre mit endokriner Therapie behandelt wurden. d. Die Beobachtungsdauer wurde anhand einer Kaplan-Meier-Kurve berechnet, in der verstorbene Patientinnen zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patientinnen hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Event gewertet werden. e. Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01.07.2022 f. SUE, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen, wurden bis 5 Jahre nach Studienbeginn nachbeobachtet. Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der SUEs vor. 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; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie MONARCH-E wurden die Patientinnen im Interventionsarm etwa 2 Jahre mit Abemaciclib behandelt. Zur Behandlungsdauer mit der endokrinen Therapie liegen für beide Studienarme keine Angaben vor (siehe dazu Abschnitt 2.1).

In beiden Studienarmen beträgt die Beobachtungsdauer zum Datenschnitt 15.07.2025 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes jeweils ca. 77 Monate.

Für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B, FACT-ES), Symptomatik (FACIT-Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sind die medianen Beobachtungsdauern im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben verkürzt. Die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen für diese Endpunkte sind jeweils vergleichbar.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen ausgeglichen (jeweils ca. 6 Monate) aber ebenfalls deutlich kürzer als für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 14 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie	endokrine Therapie
	N = 1364	N = 1384
MONARCH-E		
Operation	31 (2,3)	48 (3,5)
Strahlentherapie	46 (3,4)	73 (5,3)
1. systemische Folgetherapie	1243 (91,1)	1279 (92,4)
endokrine Therapie ^a	1210 (97,3)	1238 (96,8)
Letrozol	660 (53,1)	619 (48,4)
Anastrozol	380 (30,6)	382 (29,9)
Tamoxifen	120 (9,7)	144 (11,3)
jegliche systemische Folgetherapie	1243 (91,1)	1279 (92,4)
endokrine Therapie ^a	1216 (97,8)	1248 (97,6)
Letrozol	695 (55,9)	653 (51,1)
Anastrozol	399 (32,1)	414 (32,4)
Tamoxifen	150 (12,1)	176 (13,8)
Fulvestrant	89 (7,2)	165 (12,9)
Exemestan	69 (5,6)	99 (7,7)
Chemotherapie ^a	112 (9)	156 (12,2)
Capecitabin	49 (3,9)	75 (5,9)
zielgerichtete Therapie ^a	101 (8,1)	201 (15,7)
Palbociclib	31 (2,5)	84 (6,6)
Abemaciclib	11 (< 1)	67 (5,2)
a. Prozentangaben für die Wirkstoffklasse und die nachfolgenden Wirkstoffe: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl an Patientinnen mit jeglicher systemischer Folgetherapie		
n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie MONARCH-E waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Der Anteil an postmenopausalen Patientinnen, die mindestens eine systemische Folgetherapie erhielten, betrug in beiden Studienarmen etwa 91 % bzw. 92 % und lag damit deutlich über dem Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (ca. 22 % bzw. ca. 29 %), siehe auch Tabelle 17). Es wird angenommen, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass auch der Austausch einer Komponente der endokrinen Therapie beispielsweise nach Abbruch wegen UE in diese Auswertung eingeht. Dementsprechend waren die häufigsten Folgetherapien endokrine Therapien.

Gemäß S3-Leitlinie [5] ist bei Auftreten eines Lokalrezidivs eine Operation und gegebenenfalls eine Radiotherapie oder eine systemische Therapie (endokrine Therapie oder Chemotherapie) angezeigt. Bei einem Fernrezidiv wird für postmenopausale Frauen eine endokrin-basierte Therapie mit einem cyclinabhängige-Kinase(CDK)-4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant empfohlen, sofern diese Therapien nicht bereits eingesetzt wurde [5]. Aus dem Dossier des pU geht hervor, dass es sich bei den aufgetretenen Rezidiven in beiden Studienarmen vorwiegend um Fernrezidive handelte (jeweils ca. 61 % bzw. 69 % der Patientinnen mit Rezidiv, siehe Tabelle 17). Im Vergleichsarm erhielt jedoch nur etwa die Hälfte der Patientinnen mit Fernrezidiv einen CDK-4/6-Inhibitor als Folgetherapie. Dies wurde von den Stellungnehmenden bereits in der mündlichen Anhörung kritisch diskutiert [4].

Dies hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben. Zur weiteren Erläuterung siehe Abschnitte 2.2.2.1 und 2.2.2.2.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Symptomatik erhoben anhand des FACIT-Fatigue
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der VAS EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des FACT-B und FACT-ES
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Diarrhö PT (schwere UEs [CTCAE ≥ 3])
 - Neutropenie PT (schwere UEs [CTCAE ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 15 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d
MONARCH-E	nein ^f	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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

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

c. Abbruch mindestens eines der eingesetzten Wirkstoffe

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Gefäßerkrankungen (SOC, SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs), Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs). In den vom pU vorgelegten Auswertungen waren die PTs nicht den zugehörigen SOCs zugeordnet und werden daher nicht herangezogen.

e. keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Erläuterung siehe nachfolgender Fließtext, Abschnitt 2.3.2.1).

f. Daten nicht interpretierbar (siehe folgender Fließtext und Abschnitt 2.2.2.1)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Ausführliche Informationen zu den in die Bewertung eingehenden Endpunkten finden sich in Abschnitt 2.2.2.1. Die dort beschriebenen Limitationen wie insbesondere die fehlende Interpretierbarkeit des Endpunkts Gesamtüberleben sowie verzerrende Aspekte des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes sind auch für Fragestellung 2 zutreffend.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 16 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	[Weitere] spezifische UEs ^d
MONARCH-E	H	_e, k	H ^{e, f}	H ^{e, f, g}	H ^{e, f, g}	H ^{e, f, g}	_h	H ^e	H ^{e, i}	H ^{e, f}	H ^{e, i}	H ^{e, i}	H ^{e, j}

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

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

c. Abbruch mindestens eines der eingesetzten Medikamente

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Gefäßerkrankungen (SOC, SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs), Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).

e. endpunktübergreifendes hohes Verzerrungspotenzial.

f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

g. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %); im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen und fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

h. keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.2.2.1)

i. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

j. außer für Gefäßerkrankungen (SOC, SUE): unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Für nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs zusätzlich fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

k. Daten nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.2.2.1)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ergibt sich wie für die Teilpopulation der prämenopausalen Frauen ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt (siehe Abschnitt 2.2.1 Textabschnitt zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Ausführliche Informationen zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dem Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen finden sich in Abschnitt 2.2.2.2.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 17 und Tabelle 18 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zusammen (Fragestellung 2). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der Studie MONARCH-E sind in den Anhängen A.1.2 und A.2.2 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs finden sich in Anhang B.2.

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MONARCH-E^b					
Mortalität					
<i>ergänzend dargestellt</i>					
<i>Gesamtüberleben</i>	1364	185 (13,6) <i>mediane Zeit bis zum Ereignis n. e.</i>	1384	220 (15,9) <i>mediane Zeit bis zum Ereignis n. e.</i>	HR: 0,87 [0,71; 1,06]; 0,155 ^c

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
Rezidivrate ^d	1364	303 (22,2)	1384	398 (28,8)	0,77 [0,68; 0,88]; < 0,001
lokales Brustkrebsrezidiv	1364	23 (1,7)	1384	35 (2,5)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1364	22 (1,6)	1384	23 (1,7)	–
Fernrezidiv	1364	185 (13,6)	1384	276 (19,9)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1364	6 (< 1)	1384	9 (< 1)	–
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1364	32 (2,3)	1384	35 (2,5)	–
Tod	1364	43 (3,2)	1384	26 (1,9)	–
krankheitsfreies Überleben ^e	1364	303 (22,2) mediane Zeit bis zum Ereignis n. e.	1384	398 (28,8) mediane Zeit bis zum Ereignis n. e.	HR: 0,76 [0,66; 0,89]; < 0,001 ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	1363	1339 (98,2)	1385	1237 (89,3)	–
SUEs	1363	233 (17,1)	1385	141 (10,2)	1,68 [1,38; 2,04]; < 0,001
schwere UEs ^f	1363	694 (50,9)	1385	254 (18,3)	2,78 [2,46; 3,14]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	1363	317 (23,3)	1385	18 (1,3)	17,9 [11,2; 28,6]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	1363	546 (40,1)	1385	327 (23,6)	1,70 [1,51; 1,90]; < 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC, SUEs)	1363	22 (1,6)	1385	6 (0,4)	3,73 [1,52; 9,16]; 0,002

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^f)	1363	215 (15,8)	1385	16 (1,2)	13,65 [8,26; 22,57]; < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs ^f)	1363	143 (10,5)	1385	4 (< 1)	36,33 [13,49; 97,84]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	1363	15 (1,1)	1385	6 (0,4)	2,54 [0,99; 6,53]; 0,047
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^f)	1363	159 (11,7)	1385	21 (1,5)	7,69 [4,91; 12,05]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^f)	1363	133 (9,8)	1385	2 (< 1)	67,57 [16,76; 272,46]; < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^f)	1363	60 (4,4)	1385	9 (0,6)	6,77 [3,38; 13,60]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	1363	77 (5,6)	1385	39 (2,8)	2,01 [1,37; 2,93]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^f)	1363	256 (18,8)	1385	33 (2,4)	7,88 [5,53; 11,24]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^f)	1363	69 (5,1)	1385	26 (1,9)	2,70 [1,73; 4,21]; < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	1363	17 (1,2)	1385	38 (2,7)	0,45 [0,26; 0,80]; 0,005
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs ^f)	1363	15 (1,1)	1385	4 (0,3)	3,81 [1,27; 11,45]; 0,010
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ^f)	1363	27 (2,0)	1385	11 (0,8)	2,49 [1,24; 5,01]; 0,008

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14]) b. Datenschnitt: 15.07.2025 c. p-Wert: Log-Rank-Test. Keine Angabe zum Modell, vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell. d. Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. Die Summe der Einzelkomponenten ist größer als die Anzahl der Ereignisse zur Berechnung der Rezidivrate. Daher gehen in die Einzelkomponenten vermutlich alle Ereignisse ein und nicht nur die qualifizierenden Ereignisse. e. für Einzelkomponenten siehe Scheitern des kurativen Therapieansatzes f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abmaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abmaciclib + endokrine Therapie			Endokrine Therapie			Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^a (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b ; SMD [95 %-KI]
MONARCH-E^c							
Morbidität							
Symptomatik (FACIT-Fatigue) ^d	1144	39,9 (9,6)	-1,0 (0,2)	1169	39,3 (9,7)	0,3 (0,2)	-1,34 [-1,85; -0,84]; < 0,001; -0,22 [-0,3; -0,13]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e	1159	77,7 (16,6)	-0,1 (0,3)	1188	78,0 (15,2)	1,2 (0,3)	-1,26 [-2,1; -0,43]; 0,003; -0,12 [-0,2; -0,04]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-B ^f	1173	108,0 (18,4)	-1,9 (0,4)	1209	107,4 (18,0)	-0,2 (0,4)	-1,71 [-2,68; -0,74]; < 0,001; -0,14 [-0,22; -0,06]
PWB	1178	23,3 (4,3)	-0,7 (0,1)	1211	22,9 (4,4)	-0,1 (0,1)	-0,66 [-0,91; -0,41]; < 0,001; -0,21 [-0,29; -0,13]
SWB	1177	22,6 (5,2)	-0,8 (0,1)	1211	22,7 (5,1)	-0,8 (0,1)	-0,05 [-0,34; 0,23]; 0,710; -0,02 [-0,10; 0,07]
EWB	1176	18,5 (4,0)	0,0 (0,1)	1210	18,5 (4,1)	0,0 (0,1)	-0,02 [-0,23; 0,19]; 0,838; -0,01 [-0,09; 0,07]
FWB	1176	19,7 (5,7)	-0,6 (0,1)	1210	19,5 (5,7)	0,0 (0,1)	-0,58 [-0,88; -0,29]; < 0,001; -0,16 [-0,24; -0,08]
BCS	1176	23,9 (5,6)	0,3 (0,1)	1210	23,7 (5,7)	0,6 (0,1)	-0,32 [-0,6; -0,03]; 0,031; -0,09 [-0,17; -0,01]
ESS-19 ^g (ergänzend dargestellt)	1176	63,5 (8,8)	-2,3 (0,2)	1208	62,8 (9,0)	-1,5 (0,2)	-0,81 [-1,30; -0,32]; 0,001; -0,13 [-0,21; -0,05]

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abmaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abmaciclib + endokrine Therapie			Endokrine Therapie			Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^a (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b ; SMD [95 %-KI]
a. Wie viele Patientinnen in der Effektschätzung berücksichtigt wurden, ist unklar. b. MMRM mit den Variablen: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pU formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patienten 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. c. Datenschnitt: 01.07.2022 d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52). e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100). f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 76). BCS: brustkrebsspezifische Subskala; ESS: Endocrine Symptom Scale; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FWB: funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patientinnen zu Studienbeginn; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; VAS: visuelle Analogskala							

Wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben, wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie MONARCH-E auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auf Basis der verfügbaren Informationen können daher für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS, zeigt sich 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. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, zeigt sich 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. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes (UEs), Gefäßerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs), Augenerkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Erkrankungen der Niere und Harnwege (schwere UEs), Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes (UEs), Gefäßerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs), Augenerkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Erkrankungen der Niere und Harnwege (schwere UEs), Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner

Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung sollten folgende Subgruppenmerkmale betrachtet werden:

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

Der pU hat keine Auswertungen zu Subgruppen vorgelegt. Dies ist nicht sachgerecht. In den Angaben in Modul 4A des Dossiers [2] findet sich für die darin vorgelegte Teilpopulation kein Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation für die beiden genannten Subgruppenmerkmale.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zu Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Informationen zum Schweregrad der eingegangenen Ereignisse vor. Daher wird der Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Spezifische UE Endpunkte

Für den spezifischen UE-Endpunkt Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes liegen keine Informationen zum Schweregrad der eingegangenen Ereignisse vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	Ergebnisse nicht interpretierbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	22,2 % vs. 28,8 % RR: 0,77 [0,68; 0,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich ^c
krankheitsfreies Überleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,76 [0,66; 0,89] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik		
FACIT-Fatigue	-1,0 vs. 0,3 MWD: -1,34 [-1,85; -0,84] p < 0,001 SMD: -0,22 [-0,3; -0,13] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	-0,1 vs. 1,2 MWD: -1,26 [-2,1; -0,43] p = 0,003 SMD: -0,12 [-0,2; -0,04] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-B (Gesamtscore)	-1,9 vs. -0,2 MWD: -1,71 [-2,68; -0,74] p < 0,001 SMD: -0,14 [-0,22; -0,06] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	17,1 % vs. 10,2 % RR: 1,68 [1,38; 2,04] RR: 0,60 [0,49; 0,72] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs	50,9 % vs. 18,3 % RR: 2,78 [2,46; 3,14] RR: 0,36 [0,32; 0,41] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	23,3 % vs. 1,3 % RR: 17,9 [11,2; 28,6] RR: 0,06 [0,03; 0,09] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Gefäßerkrankungen (SOC, UE)	40,1 % vs. 23,6 % RR: 1,70 [1,51; 1,90] RR: 0,59 [0,53; 0,66] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gefäßerkrankungen (SOC, SUEs)	1,6 % vs. 0,4 % RR: 3,73 [1,52; 9,16] RR: 0,27 [0,11; 0,66] ^e p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	15,8 % vs. 1,2 % RR: 13,65 [8,26; 22,57] RR: 0,07 [0,04; 0,12] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neutropenie (PT, schwere UEs ^f)	10,5 % vs. < 1 % RR: 36,33 [13,49; 97,84] RR: 0,03 [0,01; 0,07] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs)	1,1 % vs. 0,4 % RR: 2,54 [0,99; 6,53] RR: 0,39 [0,15; 1,01] ^e p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 1 < KI _o ; p < 0,05 ^f höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	11,7 % vs. 1,5 % RR: 7,69 [4,91; 12,05] RR: 0,13 [0,08; 0,20] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö (PT, schwere UEs)	9,8 % vs. < 1 % RR: 67,57 [16,76; 272,46] RR: 0,01 [0,004; 0,06] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	4,4 % vs. 0,6 % RR: 6,77 [3,38; 13,60] RR: 0,15 [0,07; 0,30] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	5,6 % vs. 2,8 % RR: 2,01 [1,37; 2,93] RR: 0,50 [0,34; 0,73] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	18,8 % vs. 2,4 % RR: 7,88 [5,53; 11,24] RR: 0,13 [0,09; 0,18] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	5,1 % vs. 1,9 % RR: 2,70 [1,73; 4,21] RR: 0,37 [0,24; 0,58] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)	1,2 % vs. 2,7 % RR: 0,45 [0,26; 0,80] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs)	1,1 % vs. 0,3 % RR: 3,81 [1,27; 11,45] RR: 0,26 [0,09; 0,79] ^e p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)	2,0 % vs. 0,8 % RR: 2,49 [1,24; 5,01] RR: 0,40 [0,20; 0,81] ^e p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Das Ausmaß wird aus dem Ergebnis der Rezidivrate abgeleitet. d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests (p-Wert) maßgeblich. FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MWD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▫ Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Niere und Harnwege, Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils schwere UEs), Vascular disorders (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Augenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit dem Ausmaß beträchtlich. Darüber hinaus zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich für ein spezifisches UE.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Dabei ergeben sich insbesondere sowohl für die Gesamtrate der SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs wie auch für mehrere spezifische UEs Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Abemaciclib mit bis zu erheblichem Ausmaß.

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

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

3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Abemaciclib aus der Dossierbewertung A26-17 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 21 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Abemaciclib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-17 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 21: Abemaciclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen ^{b, c, d}	▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) - oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (kommt nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen infrage) - oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) - oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor	Zusatznutzen nicht belegt
2	postmenopausale Frauen ^{b, c, e}	▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind - oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen - oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (kommt nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen infrage) - oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist. d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem HR+ Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-17>.
2. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 24.07.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1320/#dossier>.
3. Lilly Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2253: Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1320/#beschuesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Lilly Deutschland. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Abemaciclib (D-1303); Stenografisches Wortprotokoll. 2026.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 5.0 [online]. 2025 [Zugriff: 10.04.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.0.pdf.
6. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [online]. 2026 [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
7. European Medicines Agency. Verzenios; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Loibl S, Andre F, Bachelot T et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2024; 35(2): 159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.

9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie. Systemische Therapie des primären, frühen Mammakarzinoms – HR-positiv / HER2-negativ [online]. 2026 [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/Empfehlungen_2026/Deutsch/AGO_2026D_10_HR_HER2-eBC.pdf.
10. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. J Clin Oncol 2011; 29(17): 2439-2442. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6056>.
11. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah AO et al. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. JAMA Netw Open 2021; 4(4): e218084. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-51_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
13. FACIT.org. FACT-E Scoring Guidelines (Version 4) [online]. 2003 [Zugriff: 24.07.2026]. URL: <https://www.facit.org/measures/FACT-E>.
14. 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://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

Anhang A Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

A.1 Mortalität (ergänzend dargestellt)

A.1.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

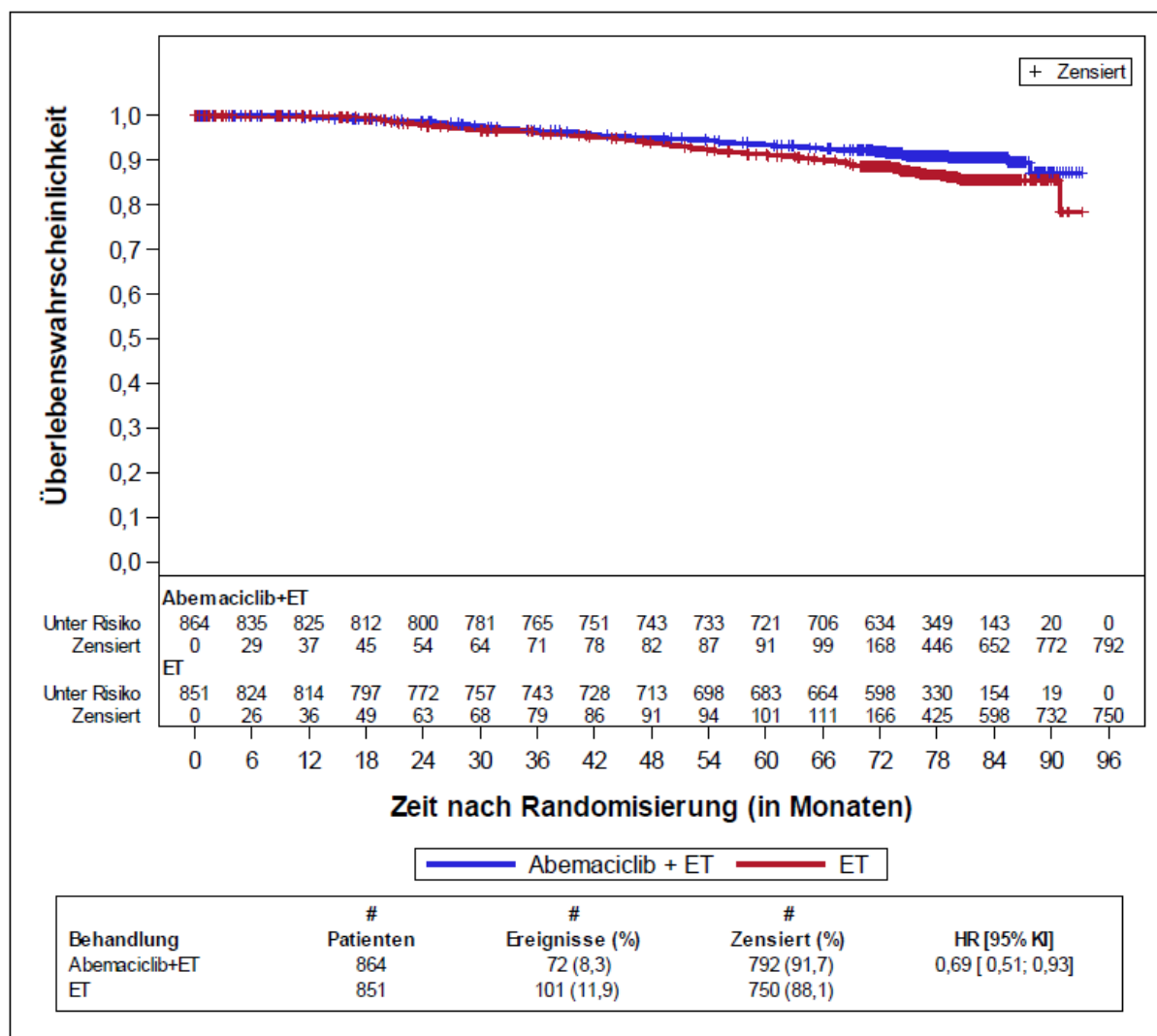


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 1 (ergänzend dargestellt)

A.1.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

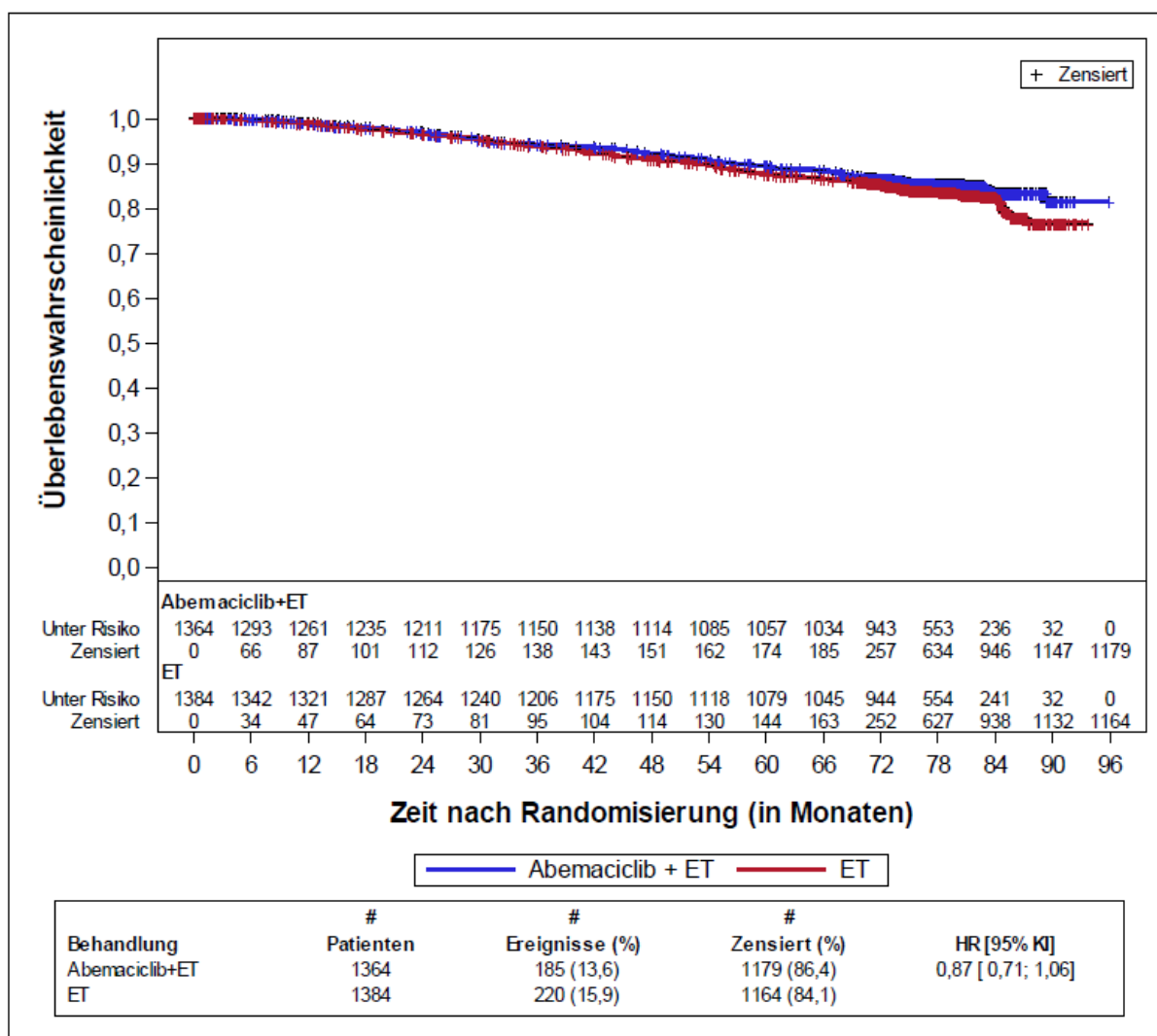


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 2 (ergänzend dargestellt)

A.2 Morbidität

A.2.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

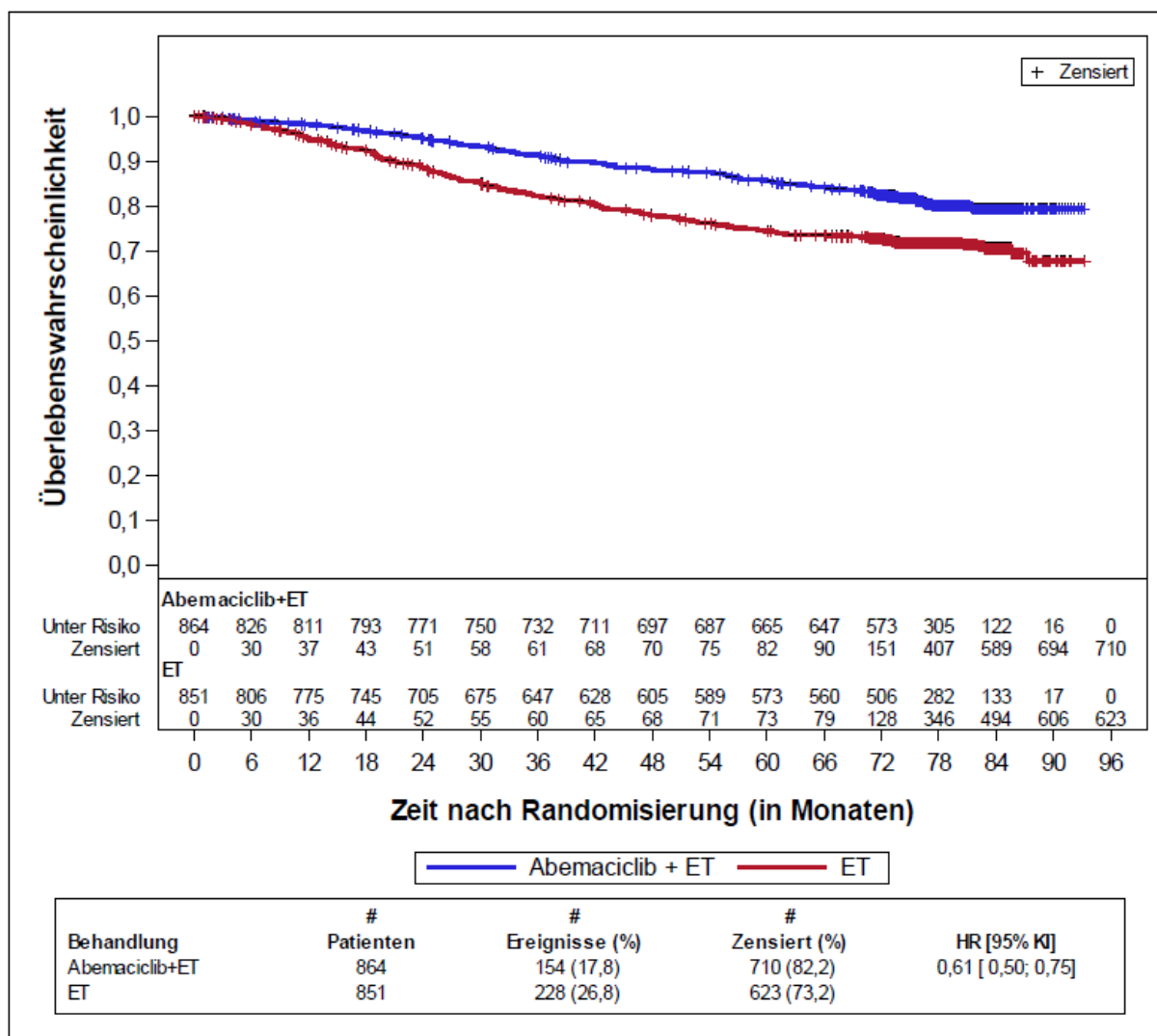


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Fragestellung 1

A.2.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

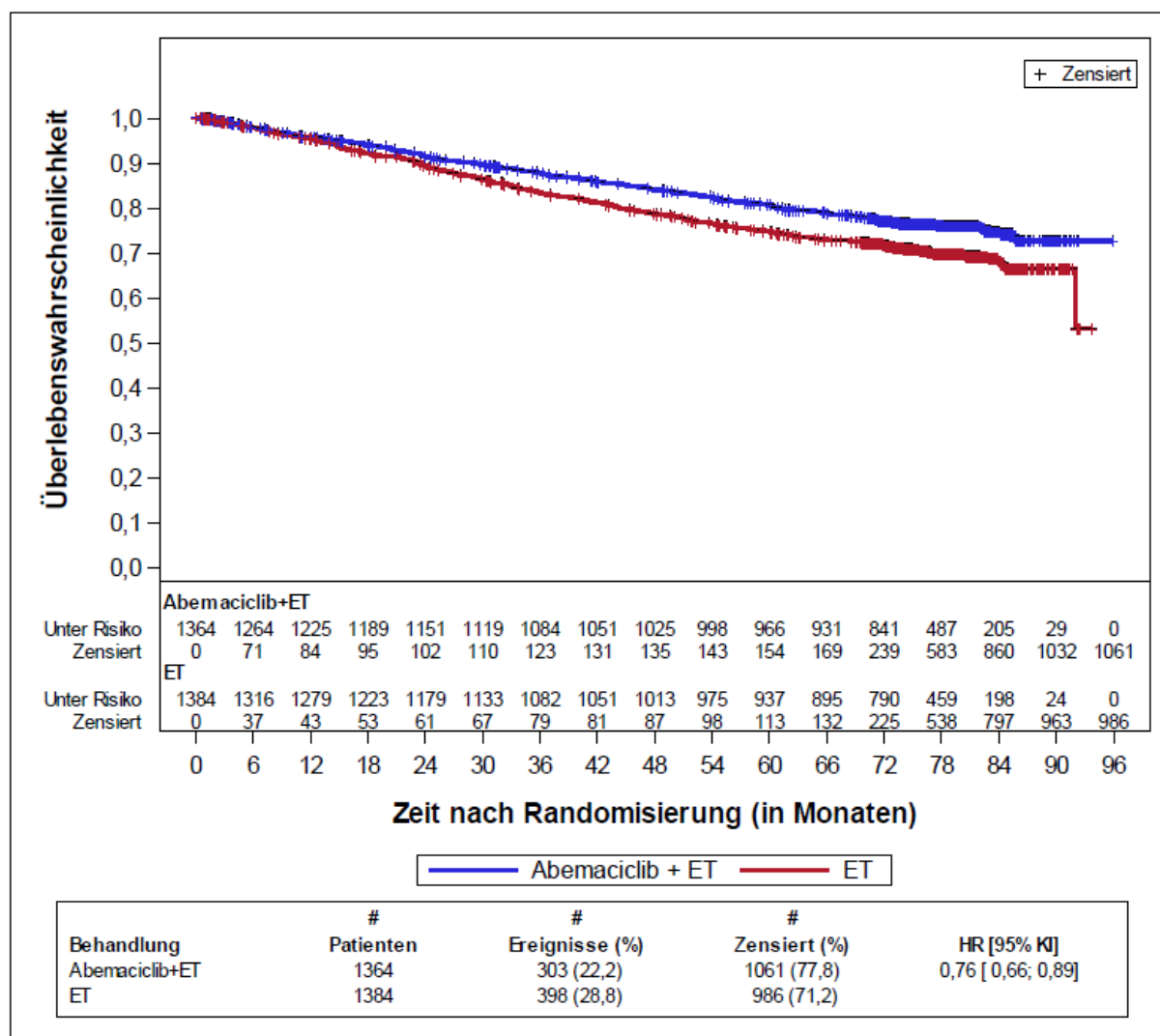


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Fragestellung 2

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

B.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
MONARCH-E		
Gesamtrate UEs	848 (98,3)	756 (88,7)
Blood and lymphatic system disorders	319 (37,0)	93 (10,9)
Cardiac disorders	41 (4,8)	25 (2,9)
Ear and labyrinth disorders	44 (5,1)	40 (4,7)
Endocrine disorders	19 (2,2)	29 (3,4)
Eye disorders	122 (14,1)	61 (7,2)
Gastrointestinal disorders	784 (90,8)	288 (33,8)
General disorders and administration site conditions	485 (56,2)	292 (34,3)
Hepatobiliary disorders	49 (5,7)	29 (3,4)
Immune system disorders	19 (2,2)	19 (2,2)
Infections and infestations	487 (56,4)	357 (41,9)
Injury, poisoning and procedural complications	140 (16,2)	119 (14,0)
Investigations	454 (52,6)	189 (22,2)
Metabolism and nutrition disorders	201 (23,3)	108 (12,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	430 (49,8)	486 (57,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	21 (2,4)	26 (3,1)
Nervous system disorders	325 (37,7)	265 (31,1)
Psychiatric disorders	201 (23,3)	192 (22,5)
Renal and urinary disorders	68 (7,9)	41 (4,8)
Reproductive system and breast disorders	171 (19,8)	192 (22,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	256 (29,7)	142 (16,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	347 (40,2)	189 (22,2)
Surgical and medical procedures	54 (6,3)	58 (6,8)
Vascular disorders	316 (36,6)	324 (38,0)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
Abdominal discomfort	11 (1,3)	6 (0,7)
Abdominal distension	26 (3,0)	11 (1,3)
Abdominal pain	241 (27,9)	49 (5,8)
Abdominal pain upper	113 (13,1)	29 (3,4)
Alanine aminotransferase increased	100 (11,6)	48 (5,6)
Alopecia	89 (10,3)	17 (2,0)
Anaemia	177 (20,5)	36 (4,2)
Anxiety	41 (4,8)	48 (5,6)
Arthralgia	212 (24,6)	293 (34,4)
Aspartate aminotransferase increased	105 (12,2)	41 (4,8)
Asthenia	88 (10,2)	38 (4,5)
Axillary pain	15 (1,7)	10 (1,2)
Back pain	102 (11,8)	109 (12,8)
Blood alkaline phosphatase increased	29 (3,4)	13 (1,5)
Blood cholesterol increased	20 (2,3)	19 (2,2)
Blood creatinine increased	83 (9,6)	4 (0,5)
Blood lactate dehydrogenase increased	11 (1,3)	3 (0,4)
Bone pain	17 (2,0)	25 (2,9)
Breast oedema	10 (1,2)	1 (0,1)
Breast pain	41 (4,8)	41 (4,8)
Breast reconstruction	12 (1,4)	13 (1,5)
Bronchitis	8 (0,9)	10 (1,2)
COVID-19	13 (1,5)	6 (0,7)
Cellulitis	26 (3,0)	11 (1,3)
Chest discomfort	14 (1,6)	7 (0,8)
Chest pain	15 (1,7)	13 (1,5)
Chills	22 (2,5)	2 (0,2)
Conjunctivitis	17 (2,0)	6 (0,7)
Constipation	113 (13,1)	59 (6,9)
Contusion	15 (1,7)	15 (1,8)
Cough	111 (12,9)	53 (6,2)
Cystitis	26 (3,0)	12 (1,4)
Decreased appetite	81 (9,4)	15 (1,8)
Dental caries	4 (0,5)	11 (1,3)
Depressed mood	11 (1,3)	12 (1,4)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
Depression	44 (5,1)	35 (4,1)
Diarrhoea	720 (83,4)	57 (6,7)
Dizziness	87 (10,1)	58 (6,8)
Dry eye	29 (3,4)	16 (1,9)
Dry mouth	21 (2,4)	6 (0,7)
Dry skin	44 (5,1)	22 (2,6)
Dysgeusia	24 (2,8)	1 (0,1)
Dyspareunia	10 (1,2)	7 (0,8)
Dyspepsia	77 (8,9)	25 (2,9)
Dyspnoea	50 (5,8)	22 (2,6)
Dysuria	15 (1,7)	14 (1,6)
Eczema	7 (0,8)	18 (2,1)
Endometrial hyperplasia	5 (0,6)	11 (1,3)
Epistaxis	12 (1,4)	3 (0,4)
Erythema	17 (2,0)	5 (0,6)
Fall	13 (1,5)	5 (0,6)
Fatigue	243 (28,2)	112 (13,1)
Flatulence	19 (2,2)	2 (0,2)
Gamma-glutamyltransferase increased	34 (3,9)	12 (1,4)
Gastritis	25 (2,9)	10 (1,2)
Gastroenteritis	20 (2,3)	8 (0,9)
Gastrooesophageal reflux disease	27 (3,1)	17 (2,0)
Haemorrhoids	34 (3,9)	13 (1,5)
Headache	182 (21,1)	150 (17,6)
Hepatic steatosis	20 (2,3)	15 (1,8)
Herpes zoster	9 (1,0)	15 (1,8)
Hot flush	157 (18,2)	215 (25,2)
Hypercalcaemia	11 (1,3)	7 (0,8)
Hyperglycaemia	12 (1,4)	18 (2,1)
Hypertension	51 (5,9)	43 (5,0)
Hypertriglyceridaemia	32 (3,7)	15 (1,8)
Hyperuricaemia	12 (1,4)	2 (0,2)
Hypokalaemia	28 (3,2)	7 (0,8)
Hypothyroidism	13 (1,5)	17 (2,0)
Influenza	48 (5,6)	41 (4,8)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
Influenza like illness	70 (8,1)	45 (5,3)
Insomnia	92 (10,7)	92 (10,8)
Irritability	6 (0,7)	12 (1,4)
Lacrimation increased	42 (4,9)	2 (0,2)
Leukopenia	93 (10,8)	19 (2,2)
Libido decreased	13 (1,5)	11 (1,3)
Lymphocyte count decreased	86 (10,0)	27 (3,2)
Lymphoedema	120 (13,9)	89 (10,4)
Lymphopenia	36 (4,2)	17 (2,0)
Malaise	31 (3,6)	12 (1,4)
Mastitis	13 (1,5)	15 (1,8)
Memory impairment	10 (1,2)	13 (1,5)
Migraine	8 (0,9)	10 (1,2)
Mouth ulceration	16 (1,9)	1 (0,1)
Mucosal inflammation	21 (2,4)	9 (1,1)
Muscle spasms	57 (6,6)	38 (4,5)
Musculoskeletal chest pain	27 (3,1)	24 (2,8)
Musculoskeletal pain	8 (0,9)	14 (1,6)
Musculoskeletal stiffness	11 (1,3)	9 (1,1)
Myalgia	68 (7,9)	55 (6,5)
Nail disorder	18 (2,1)	2 (0,2)
Nasal congestion	13 (1,5)	11 (1,3)
Nasopharyngitis	108 (12,5)	73 (8,6)
Nausea	243 (28,2)	78 (9,2)
Neck pain	23 (2,7)	16 (1,9)
Neuropathy peripheral	19 (2,2)	15 (1,8)
Neutropenia	174 (20,2)	30 (3,5)
Neutrophil count decreased	237 (27,5)	46 (5,4)
Night sweats	13 (1,5)	9 (1,1)
Non-cardiac chest pain	11 (1,3)	8 (0,9)
Oedema	14 (1,6)	3 (0,4)
Oedema peripheral	63 (7,3)	44 (5,2)
Onychoclasia	21 (2,4)	5 (0,6)
Oral herpes	10 (1,2)	4 (0,5)
Oropharyngeal pain	48 (5,6)	29 (3,4)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
Osteopenia	14 (1,6)	9 (1,1)
Osteoporosis	19 (2,2)	29 (3,4)
Pain	25 (2,9)	18 (2,1)
Pain in extremity	88 (10,2)	93 (10,9)
Palpitations	15 (1,7)	2 (0,2)
Paraesthesia	12 (1,4)	19 (2,2)
Peripheral sensory neuropathy	17 (2,0)	16 (1,9)
Peripheral swelling	16 (1,9)	16 (1,9)
Pharyngitis	10 (1,2)	12 (1,4)
Platelet count decreased	62 (7,2)	12 (1,4)
Pneumonia	23 (2,7)	12 (1,4)
Pneumonitis	17 (2,0)	3 (0,4)
Procedural pain	30 (3,5)	23 (2,7)
Productive cough	16 (1,9)	6 (0,7)
Pruritus	80 (9,3)	40 (4,7)
Pyrexia	95 (11,0)	47 (5,5)
Radiation pneumonitis	12 (1,4)	9 (1,1)
Rash	71 (8,2)	38 (4,5)
Rash maculo-papular	14 (1,6)	7 (0,8)
Rectal haemorrhage	14 (1,6)	2 (0,2)
Rhinitis allergic	18 (2,1)	15 (1,8)
Rhinorrhoea	14 (1,6)	7 (0,8)
Seasonal allergy	12 (1,4)	7 (0,8)
Sinusitis	34 (3,9)	13 (1,5)
Skin infection	14 (1,6)	9 (1,1)
Spinal pain	6 (0,7)	10 (1,2)
Stomatitis	64 (7,4)	13 (1,5)
Taste disorder	11 (1,3)	2 (0,2)
Thrombocytopenia	31 (3,6)	10 (1,2)
Tinnitus	5 (0,6)	12 (1,4)
Toothache	28 (3,2)	15 (1,8)
Upper respiratory tract infection	103 (11,9)	81 (9,5)
Urinary tract infection	76 (8,8)	42 (4,9)
Urticaria	12 (1,4)	6 (0,7)
Vaginal discharge	13 (1,5)	27 (3,2)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
Vaginal haemorrhage	16 (1,9)	16 (1,9)
Vaginal infection	17 (2,0)	14 (1,6)
Vertigo	25 (2,9)	13 (1,5)
Viral infection	14 (1,6)	9 (1,1)
Vision blurred	14 (1,6)	10 (1,2)
Vitamin D deficiency	11 (1,3)	18 (2,1)
Vomiting	147 (17,0)	37 (4,3)
Vulvovaginal dryness	54 (6,3)	52 (6,1)
Vulvovaginal pruritus	11 (1,3)	9 (1,1)
Weight decreased	24 (2,8)	13 (1,5)
Weight increased	22 (2,5)	21 (2,5)
White blood cell count decreased	239 (27,7)	59 (6,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie SOC ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
MONARCH-E		
Gesamtrate SUEs	118 (13,7)	77 (9,0)
Gastrointestinal disorders	11 (1,3)	2 (0,2)
General disorders and administration site conditions	10 (1,2)	4 (0,5)
Hepatobiliary disorders	10 (1,2)	1 (0,1)
Infections and infestations	39 (4,5)	26 (3,1)
Injury, poisoning and procedural complications	10 (1,2)	8 (0,9)
Reproductive system and breast disorders	8 (0,9)	13 (1,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (1,4)	3 (0,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0 SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen c. Für SUEs erfüllten keine PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
MONARCH-E		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	420 (48,7)	144 (16,9)
Blood and lymphatic system disorders	97 (11,2)	15 (1,8)
Gastrointestinal disorders	68 (7,9)	8 (0,9)
General disorders and administration site conditions	21 (2,4)	8 (0,9)
Hepatobiliary disorders	11 (1,3)	3 (0,4)
Infections and infestations	40 (4,6)	26 (3,1)
Injury, poisoning and procedural complications	10 (1,2)	6 (0,7)
Investigations	181 (21,0)	21 (2,5)
Metabolism and nutrition disorders	19 (2,2)	7 (0,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (0,8)	12 (1,4)
Nervous system disorders	12 (1,4)	10 (1,2)
Reproductive system and breast disorders	7 (0,8)	17 (2,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (1,6)	3 (0,4)
Surgical and medical procedures	12 (1,4)	11 (1,3)
Vascular disorders	14 (1,6)	17 (2,0)
Abdominal pain	10 (1,2)	1 (0,1)
Alanine aminotransferase increased	23 (2,7)	7 (0,8)
Aspartate aminotransferase increased	18 (2,1)	6 (0,7)
Diarrhoea	49 (5,7)	3 (0,4)
Fatigue	11 (1,3)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	13 (1,5)	1 (0,1)
Hypertension	10 (1,2)	11 (1,3)
Hypertriglyceridaemia	11 (1,3)	3 (0,4)
Leukopenia	22 (2,5)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	38 (4,4)	2 (0,2)
Lymphopenia	12 (1,4)	3 (0,4)
Neutropenia	66 (7,6)	6 (0,7)
Neutrophil count decreased	96 (11,1)	8 (0,9)
White blood cell count decreased	74 (8,6)	6 (0,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 863	Endokrine Therapie N = 852
MONARCH-E		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	101 (11,7)	7 (0,8)
Gastrointestinal disorders	38 (4,4)	0 (0)
Diarrhoea	28 (3,2)	0 (0)
Abdominal pain	3 (0,3)	0 (0)
Nausea	2 (0,2)	0 (0)
Investigations	12 (1,4)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	5 (0,6)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (0,3)	0 (0)
Blood creatinine increased	2 (0,2)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0,2)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	12 (1,4)	0 (0)
Neutropenia	7 (0,8)	0 (0)
Leukopenia	3 (0,3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	8 (0,9)	0 (0)
Fatigue	6 (0,7)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (0,8)	0 (0)
Interstitial lung disease	2 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	2 (0,2)	0 (0)
Pulmonary embolism	2 (0,2)	0 (0)
Infections and infestations	5 (0,6)	1 (0,1)
Psychiatric disorders	5 (0,6)	2 (0,2)
Anxiety	2 (0,2)	0 (0)
Depression	2 (0,2)	1 (0,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0,5)	0 (0)
Nervous system disorders	3 (0,3)	1 (0,1)
Cerebral venous thrombosis	2 (0,2)	0 (0)
Vascular disorders	2 (0,2)	2 (0,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 28.0 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

B.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
MONARCH-E		
Gesamtrate UEs	1339 (98,2)	1237 (89,3)
Blood and lymphatic system disorders	621 (45,6)	122 (8,8)
Cardiac disorders	99 (7,3)	68 (4,9)
Ear and labyrinth disorders	57 (4,2)	64 (4,6)
Endocrine disorders	26 (1,9)	35 (2,5)
Eye disorders	214 (15,7)	76 (5,5)
Gastrointestinal disorders	1215 (89,1)	481 (34,7)
General disorders and administration site conditions	770 (56,5)	480 (34,7)
Hepatobiliary disorders	65 (4,8)	61 (4,4)
Immune system disorders	31 (2,3)	34 (2,5)
Infections and infestations	657 (48,2)	523 (37,8)
Injury, poisoning and procedural complications	242 (17,8)	216 (15,6)
Investigations	662 (48,6)	314 (22,7)
Metabolism and nutrition disorders	386 (28,3)	236 (17,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	688 (50,5)	854 (61,7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	42 (3,1)	42 (3,0)
Nervous system disorders	546 (40,1)	410 (29,6)
Psychiatric disorders	231 (16,9)	260 (18,8)
Renal and urinary disorders	113 (8,3)	78 (5,6)
Reproductive system and breast disorders	142 (10,4)	197 (14,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	409 (30,0)	286 (20,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	546 (40,1)	327 (23,6)
Surgical and medical procedures	78 (5,7)	87 (6,3)
Vascular disorders	436 (32,0)	441 (31,8)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
Abdominal discomfort	21 (1,5)	7 (0,5)
Abdominal distension	38 (2,8)	15 (1,1)
Abdominal pain	335 (24,6)	75 (5,4)
Abdominal pain upper	130 (9,5)	51 (3,7)
Alanine aminotransferase increased	168 (12,3)	79 (5,7)
Alopecia	159 (11,7)	43 (3,1)
Anaemia	348 (25,5)	51 (3,7)
Anxiety	43 (3,2)	64 (4,6)
Arthralgia	384 (28,2)	585 (42,2)
Arthritis	12 (0,9)	25 (1,8)
Aspartate aminotransferase increased	157 (11,5)	73 (5,3)
Asthenia	155 (11,4)	80 (5,8)
Axillary pain	24 (1,8)	23 (1,7)
Back pain	125 (9,2)	169 (12,2)
Blood alkaline phosphatase increased	65 (4,8)	42 (3,0)
Blood bilirubin increased	18 (1,3)	10 (0,7)
Blood cholesterol increased	16 (1,2)	27 (1,9)
Blood creatinine increased	162 (11,9)	19 (1,4)
Bone pain	41 (3,0)	58 (4,2)
Breast pain	48 (3,5)	67 (4,8)
Bronchitis	26 (1,9)	33 (2,4)
COVID-19	38 (2,8)	10 (0,7)
Cataract	28 (2,1)	11 (0,8)
Cellulitis	31 (2,3)	21 (1,5)
Chest pain	30 (2,2)	29 (2,1)
Chills	20 (1,5)	14 (1,0)
Conjunctivitis	22 (1,6)	13 (0,9)
Constipation	166 (12,2)	83 (6,0)
Contusion	21 (1,5)	19 (1,4)
Cough	206 (15,1)	126 (9,1)
Cystitis	38 (2,8)	35 (2,5)
Decreased appetite	175 (12,8)	47 (3,4)
Deep vein thrombosis	31 (2,3)	5 (0,4)
Dehydration	26 (1,9)	5 (0,4)
Depression	60 (4,4)	58 (4,2)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
Dermatitis	20 (1,5)	8 (0,6)
Diarrhoea	1126 (82,6)	133 (9,6)
Dizziness	148 (10,9)	99 (7,1)
Dry eye	41 (3,0)	12 (0,9)
Dry mouth	55 (4,0)	21 (1,5)
Dry skin	54 (4,0)	29 (2,1)
Dysgeusia	63 (4,6)	6 (0,4)
Dyspepsia	100 (7,3)	39 (2,8)
Dyspnoea	101 (7,4)	62 (4,5)
Dyspnoea exertional	14 (1,0)	10 (0,7)
Dysuria	26 (1,9)	15 (1,1)
Eczema	14 (1,0)	16 (1,2)
Epistaxis	24 (1,8)	3 (0,2)
Erythema	17 (1,2)	17 (1,2)
Fall	48 (3,5)	34 (2,5)
Fatigue	426 (31,3)	181 (13,1)
Flatulence	44 (3,2)	9 (0,6)
Gamma-glutamyltransferase increased	45 (3,3)	17 (1,2)
Gastritis	33 (2,4)	25 (1,8)
Gastroenteritis	22 (1,6)	15 (1,1)
Gastrointestinal pain	17 (1,2)	1 (0,1)
Gastrooesophageal reflux disease	45 (3,3)	30 (2,2)
Haemorrhoids	32 (2,3)	15 (1,1)
Headache	243 (17,8)	175 (12,6)
Hepatic steatosis	24 (1,8)	22 (1,6)
Herpes zoster	25 (1,8)	27 (1,9)
Hot flush	171 (12,5)	261 (18,8)
Hypercalcaemia	27 (2,0)	19 (1,4)
Hypercholesterolaemia	15 (1,1)	26 (1,9)
Hyperglycaemia	20 (1,5)	33 (2,4)
Hyperhidrosis	19 (1,4)	28 (2,0)
Hyperkalaemia	14 (1,0)	10 (0,7)
Hypertension	62 (4,5)	84 (6,1)
Hypertriglyceridaemia	27 (2,0)	29 (2,1)
Hyperuricaemia	20 (1,5)	10 (0,7)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
Hypoalbuminaemia	16 (1,2)	8 (0,6)
Hypokalaemia	62 (4,5)	17 (1,2)
Hyponatraemia	20 (1,5)	10 (0,7)
Hypotension	26 (1,9)	9 (0,6)
Hypothyroidism	17 (1,2)	22 (1,6)
Influenza	50 (3,7)	49 (3,5)
Influenza like illness	61 (4,5)	48 (3,5)
Insomnia	108 (7,9)	117 (8,4)
Joint stiffness	15 (1,1)	36 (2,6)
Lacrimation increased	80 (5,9)	6 (0,4)
Leukopenia	197 (14,5)	25 (1,8)
Lymphocyte count decreased	119 (8,7)	28 (2,0)
Lymphoedema	165 (12,1)	122 (8,8)
Lymphopenia	71 (5,2)	12 (0,9)
Malaise	36 (2,6)	14 (1,0)
Mastitis	12 (0,9)	20 (1,4)
Memory impairment	21 (1,5)	13 (0,9)
Mouth ulceration	14 (1,0)	3 (0,2)
Mucosal inflammation	42 (3,1)	11 (0,8)
Muscle spasms	80 (5,9)	67 (4,8)
Muscular weakness	21 (1,5)	10 (0,7)
Musculoskeletal chest pain	41 (3,0)	36 (2,6)
Musculoskeletal pain	13 (1,0)	16 (1,2)
Musculoskeletal stiffness	18 (1,3)	22 (1,6)
Myalgia	84 (6,2)	99 (7,1)
Nail disorder	25 (1,8)	2 (0,1)
Nasal congestion	21 (1,5)	15 (1,1)
Nasopharyngitis	113 (8,3)	96 (6,9)
Nausea	419 (30,7)	119 (8,6)
Neck pain	28 (2,1)	36 (2,6)
Neuropathy peripheral	42 (3,1)	46 (3,3)
Neutropenia	311 (22,8)	31 (2,2)
Neutrophil count decreased	298 (21,9)	25 (1,8)
Night sweats	11 (0,8)	18 (1,3)
Non-cardiac chest pain	14 (1,0)	13 (0,9)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
Oedema	18 (1,3)	10 (0,7)
Oedema peripheral	102 (7,5)	63 (4,5)
Onychoclasia	23 (1,7)	3 (0,2)
Oral herpes	18 (1,3)	7 (0,5)
Oropharyngeal pain	53 (3,9)	39 (2,8)
Osteoarthritis	17 (1,2)	29 (2,1)
Osteopenia	25 (1,8)	29 (2,1)
Osteoporosis	31 (2,3)	50 (3,6)
Pain	32 (2,3)	34 (2,5)
Pain in extremity	139 (10,2)	160 (11,6)
Palpitations	32 (2,3)	15 (1,1)
Paraesthesia	38 (2,8)	39 (2,8)
Paronychia	15 (1,1)	4 (0,3)
Peripheral sensory neuropathy	17 (1,2)	14 (1,0)
Peripheral swelling	32 (2,3)	25 (1,8)
Pharyngitis	10 (0,7)	15 (1,1)
Platelet count decreased	121 (8,9)	9 (0,6)
Pneumonia	34 (2,5)	20 (1,4)
Pneumonitis	21 (1,5)	4 (0,3)
Procedural pain	40 (2,9)	30 (2,2)
Productive cough	22 (1,6)	16 (1,2)
Pruritus	117 (8,6)	63 (4,5)
Pyrexia	109 (8,0)	56 (4,0)
Rash	125 (9,2)	44 (3,2)
Rash maculo-papular	22 (1,6)	5 (0,4)
Respiratory tract infection	16 (1,2)	10 (0,7)
Rhinitis allergic	24 (1,8)	26 (1,9)
Sciatica	13 (1,0)	17 (1,2)
Seroma	20 (1,5)	7 (0,5)
Sinusitis	33 (2,4)	36 (2,6)
Skin infection	13 (1,0)	16 (1,2)
Stomatitis	70 (5,1)	12 (0,9)
Superficial vein thrombosis	14 (1,0)	1 (0,1)
Syncope	15 (1,1)	11 (0,8)
Taste disorder	23 (1,7)	2 (0,1)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
Tendonitis	12 (0,9)	22 (1,6)
Thrombocytopenia	90 (6,6)	9 (0,6)
Tooth extraction	10 (0,7)	14 (1,0)
Toothache	19 (1,4)	20 (1,4)
Tremor	18 (1,3)	8 (0,6)
Trigger finger	14 (1,0)	19 (1,4)
Upper respiratory tract infection	116 (8,5)	102 (7,4)
Urinary incontinence	7 (0,5)	14 (1,0)
Urinary tract infection	130 (9,5)	79 (5,7)
Vaginal haemorrhage	5 (0,4)	14 (1,0)
Vertigo	41 (3,0)	30 (2,2)
Viral infection	15 (1,1)	2 (0,1)
Vision blurred	33 (2,4)	14 (1,0)
Vitamin B12 deficiency	16 (1,2)	4 (0,3)
Vitamin D deficiency	17 (1,2)	16 (1,2)
Vomiting	245 (18,0)	68 (4,9)
Vulvovaginal dryness	32 (2,3)	44 (3,2)
Weight decreased	60 (4,4)	20 (1,4)
Weight increased	25 (1,8)	37 (2,7)
White blood cell count decreased	304 (22,3)	55 (4,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
MONARCH-E		
Gesamtrate SUEs	233 (17,1)	141 (10,2)
Blood and lymphatic system disorders	14 (1,0)	2 (0,1)
Cardiac disorders	18 (1,3)	9 (0,6)
Gastrointestinal disorders	33 (2,4)	15 (1,1)
Infections and infestations	76 (5,6)	38 (2,7)
Injury, poisoning and procedural complications	21 (1,5)	19 (1,4)
Nervous system disorders	17 (1,2)	15 (1,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20 (1,5)	8 (0,6)
Vascular disorders	22 (1,6)	6 (0,4)
Deep vein thrombosis	15 (1,1)	2 (0,1)
Pneumonia	15 (1,1)	8 (0,6)
a. Ereignisse, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
MONARCH-E		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	694 (50,9)	254 (18,3)
Blood and lymphatic system disorders	215 (15,8)	16 (1,2)
Cardiac disorders	15 (1,1)	12 (0,9)
Eye disorders	15 (1,1)	6 (0,4)
Gastrointestinal disorders	159 (11,7)	21 (1,5)
General disorders and administration site conditions	60 (4,4)	9 (0,6)
Infections and infestations	77 (5,6)	39 (2,8)
Injury, poisoning and procedural complications	19 (1,4)	22 (1,6)
Investigations	256 (18,8)	33 (2,4)
Metabolism and nutrition disorders	69 (5,1)	26 (1,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (1,2)	38 (2,7)
Nervous system disorders	29 (2,1)	21 (1,5)
Renal and urinary disorders	15 (1,1)	4 (0,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	27 (2,0)	11 (0,8)
Surgical and medical procedures	15 (1,1)	14 (1,0)
Vascular disorders	34 (2,5)	37 (2,7)
Alanine aminotransferase increased	36 (2,6)	9 (0,6)
Anaemia	39 (2,9)	6 (0,4)
Arthralgia	5 (0,4)	20 (1,4)
Aspartate aminotransferase increased	23 (1,7)	5 (0,4)
Diarrhoea	133 (9,8)	2 (0,1)
Fatigue	36 (2,6)	3 (0,2)
Gamma-glutamyltransferase increased	21 (1,5)	5 (0,4)
Hypertension	17 (1,2)	26 (1,9)
Hypokalaemia	20 (1,5)	4 (0,3)
Leukopenia	49 (3,6)	2 (0,1)
Lymphocyte count decreased	47 (3,4)	5 (0,4)
Lymphopenia	22 (1,6)	3 (0,2)
Neutropenia	143 (10,5)	4 (0,3)
Neutrophil count decreased	132 (9,7)	4 (0,3)
White blood cell count decreased	101 (7,4)	3 (0,2)

Tabelle 28: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
SOC^b PT^b		
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
SOC^b PT^b		
MONARCH-E		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	317 (23,3)	18 (1,3)
Gastrointestinal disorders	135 (9,9)	0 (0)
Diarrhoea	96 (7,0)	0 (0)
Abdominal pain	15 (1,1)	0 (0)
Nausea	8 (0,6)	0 (0)
Vomiting	4 (0,3)	0 (0)
Constipation	2 (0,1)	0 (0)
Dyspepsia	2 (0,1)	0 (0)
Gastritis	2 (0,1)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	43 (3,2)	1 (0,1)
Fatigue	38 (2,8)	0 (0)
Oedema peripheral	2 (0,1)	0 (0)
Investigations	24 (1,8)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	10 (0,7)	0 (0)
Blood creatinine increased	7 (0,5)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (0,3)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0,1)	0 (0)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
Blood and lymphatic system disorders	23 (1,7)	0 (0)
Neutropenia	12 (0,9)	0 (0)
Leukopenia	5 (0,4)	0 (0)
Thrombocytopenia	2 (0,1)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (1,2)	2 (0,1)
Pneumonitis	8 (0,6)	0 (0)
Cough	2 (0,1)	0 (0)
Infections and infestations	16 (1,2)	4 (0,3)
Gastroenteritis	2 (0,1)	0 (0)
Pneumonia	2 (0,1)	0 (0)
Urinary tract infection	2 (0,1)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (0,7)	0 (0)
Alopecia	3 (0,2)	0 (0)
Rash	2 (0,1)	0 (0)
Vascular disorders	10 (0,7)	1 (0,1)
Deep vein thrombosis	6 (0,4)	0 (0)
Psychiatric disorders	9 (0,7)	2 (0,1)
Depression	3 (0,2)	1 (0,1)
Insomnia	2 (0,1)	0 (0)
Nervous system disorders	8 (0,6)	3 (0,2)
Neuropathy	2 (0,1)	0 (0)
Cardiac disorders	7 (0,5)	0 (0)
Cardiac failure	2 (0,1)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	4 (0,3)	0 (0)
Hepatic cirrhosis	2 (0,1)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (0,3)	5 (0,4)
Pain in extremity	2 (0,1)	0 (0)
Arthralgia	1 (0,1)	5 (0,4)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0,2)	0 (0)
Decreased appetite	2 (0,1)	0 (0)
Eye disorders	2 (0,1)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (0,1)	0 (0)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1363	Endokrine Therapie N = 1385
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		