Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentaion

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

Abemaciclib

Vom 15. Juni 2023

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 22
4. Verfahrensablauf ... 22
5. Beschluss ... 24
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 47
B. Bewertungsverfahren ... 48
1. Bewertungsgrundlagen ... 48
2. Bewertungsentscheidung ... 48
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 48
2.2 Nutzenbewertung ... 48
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 49
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 50
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 54
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 55
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 55
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 57
5.1 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH ... 57
5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG ... 88
5.3 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH ... 98

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 103
5.5 Stellungnahme AstraZeneca GmbH 110
5.6 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH.....120
5.7 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....129
5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....149
D. Anlagen 167
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....167
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 178

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Abemaciclib (Verzenios) erstmalig am 29. Oktober 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. Mai 2019 wurde für Patientenpopulation a1) (Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben) eine Befristung bis zum 31. Dezember 2022 ausgesprochen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 22. Dezember 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Abemaciclib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Abemaciclib (Verzenios) gemäß Fachinformation

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:

- Anastrozol

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

oder

- Letrozol

oder

- Fulvestrant

oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)

oder

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

oder

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

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) – Beschluss vom 2. Mai 2019 und Beschluss vom 3. September 2020 und Beschluss vom 19. Mai 2022
- Abemaciclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Mai 2017 und Beschluss vom 22. März 2019
- Palbociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 18. Mai 2017 und Beschluss vom 15. Dezember 2022
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019 und Beschluss vom 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschuss vom 4. Juli 2019 und Beschluss vom 20. August 2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021

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

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

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

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

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

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus kommen steroidale (Exemestan) und nicht-steroidale Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) in Betracht. Für Exemestan kann, laut Fachinformation, von der Bezeichnung „Progress“ auch ein Rezidiv nach einer Antiöstrogenbehandlung als umfasst angesehen werden.

Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

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

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

Die CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant stellen ebenfalls zugelassene Behandlungsoptionen für postmenopausale Frauen für die initiale endokrine Therapie im Anwendungsgebiet dar.

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

Für postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant gezeigt werden.

In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant und zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant konnte bei postmenopausalen Frauen mit initialer endokriner Therapie kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

Laut den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)[2] sollte die initiale endokrin-basierte Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchgeführt werden.

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

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

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die

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

alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Behandlungsoption „Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)“ ergänzt.

Grundlage für diese Änderung ist die Berücksichtigung der Ausführungen in der Fachinformation zu Exemestan, nach denen von der Bezeichnung „Progress“ auch ein Rezidiv nach einer Antiöstrogenbehandlung als umfasst angesehen werden kann.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Studie MONARCH 3:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie MONARCH 3 vorgelegt. In dieser multinationalen Studie wurden postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die zur Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung noch keine endokrine Therapie erhalten hatten.

Bezüglich der Vortherapie waren Patientinnen mit einer vorangegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer) mit einem krankheitsfreien Intervall von ≤ 12 Monaten nach Beendigung der Behandlung von der Studie ausgeschlossen. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 493 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine). Die Wahl des Aromatasehemmers erfolgte durch den Arzt. In beiden Studienarmen erhielten ca. 20 % der Patientinnen Anastrozol und ca. 80 % der Patientinnen Letrozol.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH 3 begann im November 2014. Die Studie wird multizentrisch in 158 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Bisher liegen 4 Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Ergebnisse des 4. und aktuellsten Datenschnitts vom 2.07.2021 relevant. Es handelt sich hierbei um den gemäß Studienunterlagen geplanten Datenschnitt nach 252 Todesfällen. Über diesen Datenschnitt hinaus plant der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zur finalen Analyse für das Gesamtüberleben nach 315 Todesfällen.

Studie MONARCH plus:

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

Bezüglich der Vortherapie wurden Patientinnen eingeschlossen, bei denen eine Krankheitsprogression entweder innerhalb von 12 Monaten oder später als 12 Monate nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie auftrat. Außerdem wurden Patientinnen mit de novo metastasierter Erkrankung und ohne jegliche vorhergehende endokrine Therapie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 306 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte A der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurden 207 Patientinnen dem Interventionsarm und 99 Patientinnen dem Kontrollarm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall > 12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤ 12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie). Die Wahl des Aromatasehemmers erfolgte durch den Arzt. In beiden Studienarmen erhielten ca. 25 % der Patientinnen Anastrozol und ca. 75 % der Patientinnen Letrozol.

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

Die derzeit noch laufende Studie begann im Dezember 2016. Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 18. Mai 2020 (finale Analyse) relevant.

Metaanalyse:

Es ergeben sich zwischen den Studien insbesondere Unterschiede für das Alter, für den Anteil der Patientinnen mit einer de novo Metastasierung sowie für die Abstammung. Darüber hinaus wurden in die Studie MONARCH plus auch Patientinnen mit krankheitsfreiem Intervall ≤ 12 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie oder während der adjuvanten Therapie eingeschlossen. Die Unterschiede zwischen den herangezogenen Studienpopulationen stellen aber die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht infrage, da die Studien für die untersuchte Fragestellung als hinreichend vergleichbar angesehen werden. Für die Nutzenbewertung wird daher zur Berechnung von Metaanalysen ein Modell mit festem Effekt verwendet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.

Insgesamt zeigt sich für das Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Studien eine signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben und damit ein Vorteil durch die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol.

In der MONARCH 3-Studie führte Abemaciclib bei postmenopausalen Patientinnen nach längerer Beobachtungszeit zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 12,6 Monate. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsarme zeigen bis zum ca. 30. Beobachtungsmonat jeweils einen ähnlichen Verlauf; erst danach wird der Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 deutlich.

In der MONARCH plus-Studie zeigt sich bislang keine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben. Die Nachbeobachtungszeit ist deutlich kürzer als in der MONARCH 3-Studie. Die zughörigen Kaplan-Meier-Kurven deuten ebenfalls eine Separation der Überlebenskurven nach ca. 30 Monaten an.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

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

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

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

Das verlängerte PFS unter Abemaciclib war in der Metaanalyse der beiden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Bezüglich der Endpunkte zur Symptomatik ergeben sich demgegenüber aus den vorliegenden Daten Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die

Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Abemaciclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 3-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

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

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 3 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

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

Schmerz (mBPI-SF)

Der Endpunkt Schmerz wurde nur in der Studie MONARCH plus mittels mBPI-SF als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden erhoben.

Für diesen Endpunkt liegen Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung vor. Als eine Verschlechterung wird ein Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ gewertet. Der Anstieg um mindestens 2 Punkte entspricht einer Schwelle von ≥ 15 Punkten der gesamten Skalenspannweite von 0 – 10 Punkten.

Für den Endpunkt stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden zeigt sich in der MONARCH plus-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-BR23)

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONARCH 3 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen als auch für die Zeit bis zur sogenannten „nachhaltigen“ Verschlechterung vor.

Die sogenannte „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ war definiert als Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „nachhaltigen Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur nachhaltigen Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, da diese als weniger verzerrt als die Analyse zur nachhaltigen Verschlechterung angesehen wird.

Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 10 Punkte zeigen sich für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Nebenwirkungen der systemischen Therapie (nur in der MONARCH 3-Studie erhoben) statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Hierauf basierend kann in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird nur in der Studie MONARCH 3 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ jeweils definiert als Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert vor.

Die Ergebnisse zur „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen.

Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden.

<u>Lebensqualität</u>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONARCH 3 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30.

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

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen.

Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte zeigt sich in der Metaanalyse nur für die Domäne „Körperbild“ des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Diese Effektmodifikationen zeigt sich außer im Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet.

Insgesamt kann allein basierend auf dem Nachteil in der Domäne „Körperbild“ des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das zudem allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Nachteil abgeleitet werden.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

<u>Nebenwirkungen</u>

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

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der MONARCH 3-Studie trat im Interventionsarm bei 98,8 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein unerwünschtes Ereignis auf; im Vergleichsarm waren es 94,4 % der Patientinnen.

In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 99,5 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 89,9 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), sowie Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol. Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.
Diese Effektmodifikation zeigt sich außer in den Endpunkten „globaler Gesundheitszustand“ und „soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 in der Kategorie gesundheitsbezogene

Lebensqualität nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet.

Spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Augenerkrankungen (UEs) zeigt sich im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Letrozol oder Anastrozol vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus.

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

Die zur Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in der Endpunktkategorie Morbidität zeigen insbesondere für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol auf, weshalb in der Gesamtbetrachtung für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-BR23) ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE ≥ 3) Neutropenie, Diarrhoe, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Untersuchungen jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen und weiteren Nachteilen bezüglich der Krankheitssymptomatik überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Letrozol oder Anastrozol festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Der Bewertung des Zusatznutzens liegen mit den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus zwei randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien zugrunde.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Aus dem vorliegenden geplanten und aktuellsten Datenschnitt vom 2. Juli 2021 (4. Interimsanalyse nach 252 Todesfällen) der Studie MONARCH 3 liegen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, welche auf einer Nachbeobachtungsdauer von ca. 6 Jahren basieren. Bezüglich des Hazard Ratio des Gesamtüberlebens ist allerdings auch zu diesem fortgeschrittenen Datenschnitt noch ein recht breites 95 %-Konfidenzintervall auffällig, woraus sich eine Unsicherheit bei der Interpretation des Effektschätzers ergibt.

Für die MONARCH plus-Studie liegt der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vor. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit mit 2,5 Jahren deutlich kürzer als in der MONARCH 3-Studie. Entsprechend beruht die Schätzung des Hazard Ratio zum Gesamtüberleben auf einer deutlich geringeren Anzahl von Ereignissen im Vergleich zur MONARCH 3-Studie. Die Daten zum Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meyer-Analyse zeigen einen Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 erst nach ca. 2,5 Jahren nach Randomisierung. In der Studie MONARCH plus deutet sich ein ähnliches Bild der Kaplan-Meyer-Kurven an. Danach ergeben sich aus der kurzen Nachbeobachtungszeit der MONARCH plus-Studie relevante Limitationen zur Aussagesicherheit für das Gesamtüberleben. Das entspricht auch der Einschätzung der medizinischen Experten im Stellungnahmeverfahren.

Insgesamt resultieren dadurch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aus den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Angesichts der maßgeblichen Bedeutung des Ergebnisses zum Gesamtüberleben für die oben dargelegte Abwägungsentscheidung in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen rechtfertigen die dargelegten Unsicherheiten, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Abemaciclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 2. Mai 2019. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmer zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR-) positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgender Patientenpopulation:

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

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

- Anastrozol

  oder
- Letrozol

  oder
- Fulvestrant

  oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

  oder

- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)

  oder

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

  oder

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

  oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

  oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

  oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation a1), liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Letrozol oder Anastrozol vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol.

Für der Kategorie Morbidität (Schmerz, Symptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand) ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein Nachteil für die Symptomatik.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

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

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen und weiteren Nachteilen bezüglich der Krankheitssymptomatik überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Letrozol oder Anastrozol festgestellt.

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

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

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Abemaciclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Mai 2022).

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenios (Wirkstoff: Abemaciclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. März 2023):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
plus Aromatasehemmer:				
Anastrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Letrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht-steroidale Aromatasehemmer				
Anastrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Antiöstrogene				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0[3]	Zyklus 1: 2 Ab Zyklus 2: 1	13,0
Tamoxifen	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
plus Aromatasehemmer:				
Anastrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 –Tage Zyklus	13,0	21	273,0
plus Aromatasehemmer:				
Anastrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21	13,0	21	273,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	eines 28 –Tage Zyklus			
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0[3]	Zyklus 1: 3 Ab Zyklus 2: 1	14,0
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0[3]	Zyklus 1: 2 Ab Zyklus 2: 1	13,0
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 –Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0[3]	Zyklus 1: 3 Ab Zyklus 2: 1	14,0

Verbrauch:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aromatasehemmer					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Antiöstrogene					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol):					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	2,00 €	559,04 €	5 206,68 €
Anastrozol 1 mg[4]	120 FTA	65,06 €	2,00 €	4,25 €	58,81 €
Letrozol 2,5 mg[4]	120 FTA	61,64 €	2,00 €	3,98 €	55,66 €
Exemestan 25 mg[4]	100 FTA	127,50 €	2,00 €	9,19 €	116,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anastrozol 1 mg[4]	120 FTA	65,06 €	2,00 €	4,25 €	58,81 €
Letrozol 2,5 mg[4]	120 FTA	61,64 €	2,00 €	3,98 €	55,66 €
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	2,00 €	559,04 €	5 206,68 €
Fulvestrant 250 mg[4]	1 IFE	175,64 €	2,00 €	13,00 €	160,64 €
Tamoxifen 20 mg[4]	100 FTA	22,43 €	2,00 €	0,88 €	19,55 €
Ribociclib 200 mg	189 FTA	6 846,11 €	2,00 €	276,92 €	6 567,19 €
Palbociclib 125 mg	21 HKP	2 461,87 €	2,00 €	235,38 €	2 224,49 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

[4] Festbetrag

zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Abemaciclib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 22. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abemaciclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Dezember 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Abemaciclib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	2. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	9. Mai 2023 16. Mai 2023 30. Mai 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss

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

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 04.10.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Abemaciclib in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 29.07.2019 B2) bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppe a1 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

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

vom: 2. Mai 2019
In Kraft getreten am: 2. Mai 2019
BAnzAT 29.07.2019 B2

Beschluss vom: 15. Juni 2023
In Kraft getreten am: 15. Juni 2023
BAnz AT 13. Oktober 2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. September 2018):

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

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

1. **Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Patientenpopulation „a1“ werden wie folgt gefasst:**

„a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Anastrozol

  oder

- Letrozol

  oder

- Fulvestrant

  oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

  oder

- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)

  oder

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

  oder

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

  oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

  oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[5]

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↓↓	Nachteile, insbesondere in den Endpunkten Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile bei den schwerwiegenden UE, bei den schweren UE, bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail Nachteile bei den spezifischen UE

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

5 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-137), sofern nicht anders indiziert.

Studie MONARCH 3: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie MONARCH plus: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Gesamt: gepoolte Daten der Patientinnen aus der MONARCH 3 und der MONARCH plus-Studie

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie

Mortalität

Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
MONARCH 3	328	67,1 [59,3; n. b.] 158 (48,2)	165	54,5 [44,8; 62,6] 97 (58,8)	0,75 [0,58; 0,97] 0,030 AD = + 12,6 Monate
MONARCH plus	207	40,0 [40,0; n. b.] 49 (23,7)	99	n. e. [32,8; n. b.] 26 (26,3)	0,89 [0,55; 1,44] 0,645
Gesamt					0,78 [0,63; 0,98] 0,034

Morbidität

Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Progressionsfreies Überleben (PFS)[l]					
MONARCH 3	328	29,0 [23,97; 34,06] 204 (62,2)	165	14,8 [11,24; 19,20] 137 (83,0)	0,52 [0,42; 0,65] < 0,001 AD = + 14,2 Monate
MONARCH plus	207	28,3 [23,01; 32,45] 101 (48,8)	99	14,7 [11,21; 18,87] 71 (71,7)	0,48 [0,35; 0,65] < 0,001 AD = + 13,6 Monate
Gesamt					0,507 [0,424; 0,606] < 0,001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie[l]					
MONARCH 3	328	n. e. [59,44; n. e.] 122 (37,2)	165	32,5 [28,60; 37,97] 98 (59,4)	0,52 [0,39; 0,67] < 0,001
MONARCH plus	Endpunkt nicht erhoben				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung)[c]					
Fatigue					
MONARCH 3	327	3,7 [2,3; 4,0] 220 (67,3)	161	7,4 [4,7; 13,4] 83 (51,6)	1,50 [1,16; 1,93] 0,001 AD = - 3,7 Monate
MONARCH plus	205	1,9 [1,1; 3,7] 138 (67,3)	99	3,7 [1,9; 11,0] 59 (59,6)	1,19 [0,88; 1,61] 0,278
Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs.

					Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamt					1,36 [1,12; 1,66] 0,002
Übelkeit und Erbrechen					
MONARCH 3	327	7,4 [4,6; 9,2] 195 (59,6)	161	19,4 [9,2; 32,9] 74 (46,0)	1,51 [1,16; 1,98] 0,002 AD = - 12,0 Monate
MONARCH plus	205	22,6 [7,7; n. b.] 94 (45,9)	99	n. e. [11,4; n. b.] 35 (35,4)	1,25 [0,85; 1,85] 0,280
Gesamt					1,42 [1,14; 1,78] 0,002
Schmerzen					
MONARCH 3	327	11,1 [7,6; 15,8] 172 (52,6)	161	12,8 [7,5; 19,8] 78 (48,4)	1,08 [0,83; 1,41] 0,564
MONARCH plus	205	14,9 [6,5; n. b.] 94 (45,9)	99	9,1 [5,6; n. b.] 46 (46,5)	0,94 [0,66; 1,33] 0,693
Gesamt					1,03 [0,83; 1,27] 0,817
Dyspnoe					
MONARCH 3	327	14,8 [11,5; 29,0] 153 (46,8)	161	37,4 [14,3; 54,4] 60 (37,3)	1,25 [0,92; 1,68] 0,150
Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
MONARCH plus	205	13,9 [7,6; n. b.] 96 (46,8)	99	27,8 [12,9; n. b.] 35 (35,4)	1,31 [0,89; 1,93] 0,178
Gesamt					1,27 [1,00; 1,61] 0,048
Schlaflosigkeit					
MONARCH 3	327	9,5 [7,6; 13,3] 170 (52,0)	161	14,9 [9,2; 37,8] 69 (42,9)	1,22 [0,92; 1,61] 0,162
MONARCH plus	205	7,6 [5,8; 23,4] 106 (51,7)	99	11,1 [7,4; n. b.] 43 (43,4)	1,25 [0,87; 1,78] 0,233
Gesamt					1,23 [0,99; 1,53] 0,068
Appetitverlust					
MONARCH 3	327	5,7 [3,8; 9,4] 187 (57,2)	161	30,1 [11,1; 39,4] 64 (39,8)	1,69 [1,27; 2,25] < 0,001 AD = - 24,4 Monate
MONARCH plus	205	5,6 [1,9; 14,9] 113 (55,1)	99	19,7 [10,5; n. b.] 39 (39,4)	1,61 [1,12; 2,31] 0,015 AD = - 14,1 Monate
Gesamt					1,66 [1,33; 2,08] < 0,001

Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Verstopfung					
MONARCH 3	327	15,1 [11,5; 25,1] 151 (46,2)	161	13,9 [9,5; 62,7] 69 (42,9)	0,97 [0,73; 1,30] 0,888
MONARCH plus	205	n. e. [30,9; n. b.] 70 (34,1)	99	n. e. [13,8; n. b.] 31 (31,3)	0,96 [0,63; 1,46] 0,839
Gesamt					0,97 [0,77; 1,23] 0,792
Diarrhö					
MONARCH 3	327	2,0 [1,9; 2,1] 240 (73,4)	161	22,1 [13,2; 33,2] 63 (39,1)	3,34 [2,52; 4,42] < 0,001 AD = - 20,1 Monate
MONARCH plus	205	1,0 [0,95; 1,05] 161 (78,5)	99	n. e. 20 (20,2)	7,67 [4,80; 12,27] <0,001
Gesamt					4,16 [3,27; 5,29] < 0,001[d]
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – erstmalige Verschlechterung)[c]					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
MONARCH 3	327	4,0 [3,7; 5,5] 213 (65,1)	161	13,2 [7,4; n. b.] 67 (41,6)	1,95 [1,48; 2,56] < 0,001 AD = - 9,2 Monate
MONARCH plus	nicht erhoben				
Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs.

					Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Symptome im Armbereich					
MONARCH 3	327	9,2 [7,2; 11,3] 191 (58,4)	161	9,3 [5,8; 12,9] 84 (52,2)	1,08 [0,84; 1,40] 0,529
MONARCH plus	nicht erhoben				
Symptome im Brustbereich					
MONARCH 3	327	61,9 [39,1; n. b.] 102 (31,2)	161	47,1 [28,5; n. b.] 44 (27,3)	1,03 [0,72; 1,46] 0,883
MONARCH plus	nicht erhoben				
Belastung durch Haarausfall					
MONARCH 3	Keine geeigneten Daten[e]				
MONARCH plus	nicht erhoben				
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (mBPI-SF – erstmalige Verschlechterung)[f]					
MONARCH 3	nicht erhoben				
MONARCH plus	205	n. e. [30,5; n. b.] 58 (28,3)	99	n. e. [18,9; n. b.] 32 (32,3)	0,77 [0,50; 1,19] 0,249

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – erstmalige Verschlechterung)[g]					
MONARCH 3	327	22,2 [13,0; 33,6] 142 (43,4)	161	30,4 [14,9; n. b.] 56 (34,8)	1,17 [0,86; 1,59] 0,325
MONARCH plus	nicht erhoben				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung[h]					
globaler Gesundheitsstatus					
MONARCH 3	327	7,6 [6,5; 11,0] 194 (59,3)	161	14,9 [7,9; 31,7] 74 (46,0)	1,32 [1,01; 1,73] 0,038 AD = - 7,3 Monate
MONARCH plus	205	8,5 [3,8; 16,7] 117 (57,1)	99	9,9 [5,8; 17,3] 51 (51,5)	1,04 [0,75; 1,45] 0,804

Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamt					1,20 [0,98; 1,48] 0,082
Körperliche Funktion					
MONARCH 3	327	11,4 [9,3; 20,9] 170 (52,0)	161	19,4 [12,0; 43,3] 71 (44,1)	1,23 [0,93; 1,62] 0,140
MONARCH plus	205	10,3 [5,6; 23,8] 108 (52,7)	99	11,6 [5,6; n. b.] 45 (45,5)	1,12 [0,79; 1,58] 0,533
Gesamt					1,18 [0,95; 1,47] 0,127
Rollenfunktion					
MONARCH 3	327	5,6 [4,0; 8,4] 202 (61,8)	161	11,1 [7,4; 16,0] 82 (50,9)	1,26 [0,98; 1,64] 0,072
MONARCH plus	205	11,5 [3,9; 23,6] 105 (51,2)	99	11,8 [5,5; n. b.] 44 (44,4)	1,13 [0,80; 1,61] 0,493
Gesamt					1,22 [0,99; 1,50] 0,065

Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
emotionale Funktion					
MONARCH 3	327	24,8 [14,4; 42,6] 137 (41,9)	161	16,9 [11,1; n. b.] 64 (39,8)	0,97 [0,72; 1,30] 0,840
MONARCH plus	205	28,0 [14,1; n. b.] 86 (42,0)	99	20,3 [6,6; n. b.] 43 (43,4)	0,80 [0,56; 1,16] 0,260
Gesamt					0,90 [0,71; 1,13] 0,370
Kognitive Funktion					
MONARCH 3	327	7,4 [5,6; 10,7] 204 (62,4)	161	5,6 [3,7; 9,2] 92 (57,1)	0,93 [0,72; 1,19] 0,612
MONARCH plus	205	3,7 [3,0; 6,5] 125 (61,0)	99	6,4 [3,3; 17,5] 51 (51,5)	1,19 [0,86; 1,65] 0,298
Gesamt					1,02 [0,83; 1,24] 0,885
Soziale Funktion					
MONARCH 3	327	10,4 [5,8; 13,8] 184 (56,3)	161	12,7 [8,3; 27,6] 76 (47,2)	1,18 [0,90; 1,55] 0,220
MONARCH plus	205	5,7 [3,7; 10,3] 116 (56,6)	99	11,8 [4,0; n. b.] 46 (46,5)	1,24 [0,88; 1,74] 0,222
Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**		**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs.

					Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamt					1,20 [0,97; 1,49] 0,086
EORTC QLQ-BR23 – erstmalige Verschlechterung					
Körperbild					
MONARCH 3	327	9,2 [7,4; 13,0] 158 (48,3)	161	60,8 [16,3; n. b.] 57 (35,4)	1,48 [1,09; 2,01] 0,010 AD = - 51,6 Monate
MONARCH plus	nicht erhoben				
Sexuelle Funktion					
MONARCH 3	327	n. e. 74 (22,6)	161	n. e. 22 (13,7)	1,52 [0,94; 2,45] 0,081
MONARCH plus	nicht erhoben				
Sexueller Genuss					
MONARCH 3	Keine geeigneten Daten				
MONARCH plus	nicht erhoben				
Zukunftsperspektive					
MONARCH 3	327	n. e. [47,9; n. b.] 108 (33,0)	161	n. e. [31,1; n. b.] 52 (32,3)	0,92 [0,66; 1,28] 0,672
MONARCH plus	nicht erhoben				

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol**	**Placebo + Anastrozol oder Letrozol**	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs.

					Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
MONARCH 3	327	0,2 [0,1; 0,2] 323 (98,8)	161	0,9 [0,5; 1,0] 152 (94,4)	-
MONARCH plus	205	0,2 [0,1; 0,2] 204 (99,5)	99	0,8 [0,4; 1,1] 89 (89,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
MONARCH 3	327	50,3 [38,4; 65,9] 122 (37,3)	161	n. e. 29 (18,0)	1,95 [1,30; 2,93] 0,001
MONARCH plus (Teilpopulation a1)	205	n. e. 56 (27,3)	99	n. e. 11 (11,1)	2,17 [1,13; 4,14] 0,016
Gesamt					2,01 [1,42; 2,83] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
MONARCH 3	327	7,9 [4,8; 11,1] 224 (68,5)	161	n. e. [32,5; n. b.] 46 (28,6)	3,13 [2,28; 4,30] < 0,001
MONARCH plus	205	7,4 [4,8; 11,1] 141 (68,8)	99	n. e. [22,7; n. b.] 29 (29,3)	2,96 [1,99; 4,42] < 0,001
Gesamt					3,07 [2,39; 3,93] < 0,001

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[i]					
MONARCH 3	327	n. e. [63,0; n. b.] 98 (30,0)	161	n. e. 7 (4,3)	6,06 [2,81; 13,06] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 40 (19,5)	99	n. e. 4 (4,0)	3,42 [1,22; 9,58] 0,013
Gesamt					4,94 [2,67; 9,14] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, schwere UEs[j]**)**					
MONARCH 3	327	n. e. [60,6; n. b.] 89 (27,2)	161	n. e. 2 (1,2)	22,86 [5,63; 92,84] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 64 (31,2)	99	n. e. 8 (8,1)	4,01 [1,92; 8,37] < 0,001
Gesamt					5,84 [3,05; 11,21] < 0,001
Diarrhoe (PT, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. 32 (9,8)	161	n. e. 2 (1,2)	7,85 [1,88; 32,78] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 9 (4,4)	99	n. e. 1 (1,0)	3,73 [0,47; 29,46] 0,181
Gesamt					6,17 [1,90; 19,99] 0,002

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs.

					Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	46,3 [32,4; n. e.] 119 (36,4)	161	n. e. 5 (3,1)	12,97 [5,30; 31,74] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 27 (13,2)	99	n. e. 3 (3,0)	3,73 [1,13; 12,32] 0,020
Gesamt					8,29 [4,05; 16,96] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. 33 (10,1)	161	n. e. 7 (4,3)	1,91 [0,84; 4,33] 0,114
MONARCH plus	205	n. e. 12 (5,9)	99	n. e. 1 (1,0)	4,42 [0,57; 34,07] 0,119
Gesamt					2,15 [1,00; 4,59] 0,049
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. 42 (12,8)	161	n. e. 5 (3,1)	3,78 [1,49; 9,57] 0,003
MONARCH plus	205	n. e. 28 (13,7)	99	n. e. 1 (1,0)	11,93 [1,62; 87,70] 0,002
Gesamt					4,64 [2,0; 10,77] < 0,001

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Untersuchungen[k] (SOC, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. 47 (14,4)	161	n. e. 8 (5,0)	2,66 [1,25; 5,64] 0,008
MONARCH plus	205	21,5 [13,7; 27,0] 102 (49,8)	99	n. e. 16 (16,2)	3,40 [2,01; 5,76] < 0,001
Gesamt					3,13 [2,04; 4,83] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	0,2 [0,2; 0,3] 297 (90,8)	161	4,2 [3,0; 8,9] 104 (64,6)	3,12 [2,48; 3,94] < 0,001 AD = - 4 Monate
MONARCH plus	205	0,2 [0,2; 0,3] 176 (85,9)	99	16,2 [5,6; n. b.] 48 (48,5)	3,48 [2,52; 4,81] < 0,001 AD = -16 Monate
Gesamt					3,24 [2,68; 3,91] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	6,8 [5,7; 8,8] 182 (55,7)	161	43,3 [23,0; n. b.] 54 (33,5)	2,04 [1,50; 2,76] < 0,001 AD = -36,5 Monate
MONARCH plus	205	n. e. [29,1; n. b.] 71 (34,6)	99	n. e. 18 (18,2)	1,84 [1,09; 3,08] 0,019

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamt					1,98 [1,53; 2,58] < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. [65,4; n. b.] 71 (21,7)	161	n. e. 9 (5,6)	3,77 [1,88; 7,55] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 27 (13,2)	99	n. e. 4 (4,0)	3,01 [1,05; 8,61] 0,031
Gesamt					3,52 [1,97; 6,28] < 0,001

a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b. Gesamtüberleben: Cox-Modell mit Stratifizierungsvariablen vorangegangene endokrine Therapie, Art der Erkrankungen und mit Behandlung als Kovariable; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test (die stratifizierte Analyse war für das Gesamtüberleben präspezifiziert); alle anderen Endpunkte: unstratifiziertes Cox-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; Metaanalyse: Modell mit festem Effekt
c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
d. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt
e. unklarer Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf
f. Gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“; eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).
g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
i. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente
j. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A gemeinsame Betrachtung der Ereignisse Neutropenie (PT) und febrile Neutropenie (PT)
k. Darunter maßgeblich in der Studie MONARCH 3: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht; in der Studie MONARCH plus: Neutrophilenzahl erniedrig, Leukozytenzahl erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Thrombozytenzahl vermindert, Lymphozytenzahl erniedrigt
l. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and

Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; mBPI-SF = modified Brief Pain Inventory-Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-BR23 = Quality of Life Questionaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

„

2. Die Feststellungen unter „2. Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zur Patientenpopulation „a1“ werden wie folgt gefasst:

„

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

ca. 7 400 bis 34 790 Patientinnen

„

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

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenios (Wirkstoff: Abemaciclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. März 2023):

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

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

4. Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter Patientengruppe „a1“ wie folgt gefasst:

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrineTherapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmer	
Abemaciclib	22 624,26 €
Anastrozol	178,88 €
Letrozol	169,30 €
Exemestan	424,53 €
Gesamt:	
Abemaciclib + Anastrozol	22 803,14 €
Abemaciclib + Letrozol	22 793,56 €
Abemaciclib + Exemestan	23 048,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nicht-steroidale Aromatasehemmer	
Anastrozol	178,88 €
Letrozol	169,30 €
Antiöstrogene	
Fulvestrant	4 176,64 €
Tamoxifen	71,36 €
Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)	
Ribociclib	28 457,82 €
Anastrozol	178,88 €
Letrozol	169,30 €
Gesamt:	
Ribociclib + Anastrozol	28 636,70 €
Ribociclib + Letrozol	28 627,12 €
Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)	
Palbociclib	28 916,81 €
Anastrozol	178,88 €
Letrozol	169,30 €
Gesamt:	
Palbociclib + Anastrozol	29 095,69 €
Palbociclib + Letrozol	29 086,11 €
Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant	
Ribociclib	28 457,82 €
Fulvestrant	4 497,92 €
Gesamt:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Ribociclib + Fulvestrant	32 955,74 €
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	
Abemaciclib	22 624,26 €
Fulvestrant	4 176,64 €
Gesamt:	
Abemaciclib + Fulvestrant	26 800,90 €
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	
Palbociclib	28 918,37 €
Fulvestrant	4 497,92 €
Gesamt:	
Palbociclib + Fulvestrant	33 416,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Abemaciclib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Abemaciclib zur Behandlung des (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie eingesetzt werden können:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.10.2023 B1

https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Dezember 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Abemaciclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.04.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.04.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-01-01-D-899)

Modul 1
(PDF 481,50 kB)

Modul 2
(PDF 1,42 MB)

Modul 3A
(PDF 1,03 MB)

Modul 4A
(PDF 4,09 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A
(PDF 38,38 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 9,28 MB)

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

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Abemaciclib (Verzenios):

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

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist:

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

Stand der Information: September 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.04.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 3,22 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.04.2023
- Mündliche Anhörung: 02.05.2023

Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.04.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Abemaciclib - 2023-01-01-D-899*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 02.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.11.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.11.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.03.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 2. Mai 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Abemaciclib

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie1**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	24.04.2023
Roche Pharma AG	06.04.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.04.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.04.2023
AstraZeneca GmbH	24.04.2023
Novartis Pharma GmbH	24.04.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	24.04.2023
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	24.04.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Prof. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Lehmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Langer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Korfel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Chizari	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Wecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Strahwald	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Gerstner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Herr Dr. Ebsen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Schulz	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja

Novartis Pharma GmbH						
Frau Zehaczek	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Marx	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Dr. Ludwig	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Emons	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	24. April 2023
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®), 2023-01-01-D-899
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 03.04.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Abemaciclib (Verzenios®). Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Abemaciclib (Verzenios®) (1) nehmen wir als Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden kurz „Lilly“) nachfolgend zu der Nutzenbewertung des IQWiG (2) Stellung. <u>Grundlage der erneuten Nutzenbewertung:</u> Grundlage des zum 01.01.2023 vorgelegten Nutzendossiers ist die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer in Folge des befristeten G-BA Beschlusses vom 02.05.2019 für die folgende Teilpopulation: Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben In den tragenden Gründen zum oben genannten Beschluss führte der G-BA aus, dass die *„aus der Studie MONARCH-3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben vorläufig sind mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts*“ und dass *„für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach 252 Todesfällen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie MONARCH-3 vorgelegt werden sollen*“ (3). Mit dem Ende Dezember 2022 eingereichten Nutzendossier kam Lilly dieser Befristungsauflage fristgerecht nach. Im Dossier werden die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 252 Todesfällen der Studie MONARCH-3 mit Datenschnitt vom 02.07.2021 für alle Endpunkte dargestellt. Zusätzlich werden im Dossier die finalen Studienergebnisse der für die Zulassung in China relevanten Studie MONARCH-plus	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgelegt (Datenschnitt vom 18.05.2020), sowie eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus dargestellt. Aus Sicht von Lilly liefert die Studie MONARCH-3 die stärkste und für den deutschen Versorgungskontext aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Resultate der Studie MONARCH-plus sind jedoch in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen auf den deutschen Versorgungkontext hinreichend übertragbar und untermauern die positiven Ergebnisse der Studie MONARCH-3. Die Unterschiede zwischen den beiden Studien und entsprechenden Studienpopulationen stellen die Durchführbarkeit einer meta-analytischen Zusammenfassung nicht infrage. Dieser Einschätzung folgt auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung. <u>Allgemeine Anmerkung zur IQWiG Nutzenbewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens:</u> Das IQWiG geht für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, von einem nicht belegten Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer aus. Dabei führt das IQWiG aus, dass einem positiven Effekt beim Gesamtüberleben negative Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüberstehen (2). Diese Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen kann Lilly aus den folgenden Gründen nicht nachvollziehen: Die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer führt gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu einer <u>signifikanten und klinisch relevanten Lebensverlängerung</u>. In der Meta-Analyse der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (Hazard Ratio [HR], 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,782 [0,625; 0,978], p=0,0313). Das Risiko zu versterben war demnach unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol um fast 22% reduziert. In der Studie MONARCH-3 wurde das mediane	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtüberleben im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm um über 1 Jahr (12,6 Monate) im Vergleich zum Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm verlängert (67,1 Monate versus 54,5 Monate). In der Studie MONARCH-plus war das mediane Gesamtüberleben im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm zum finalen Datenschnitt aufgrund der kürzeren Beobachtungszeit noch nicht erreicht. Im Hinblick auf die Ergebnisse zur Sicherheit und die damit assoziierten Ergebnisse zur Symptomatik ist zu berücksichtigen, dass die in der vorliegenden Nutzenbewertung beobachteten unerwünschten Ereignisse konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Abemaciclib sind, welches in der Fachinformation bereits beschrieben ist (1). Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die unerwünschten Ereignisse sind in der Regel transient und durch Dosisanpassung oder medikamentöse Therapien gut behandelbar. In diesem Zusammenhang ist zudem auf eine Patientenpräferenzstudie mit deutschen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zu verweisen. Diese konnte darlegen, dass mit der Therapie einhergehende unerwünschte Ereignisse von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nicht automatisch mit einem Verlust der Lebensqualität assoziiert werden und von nur untergeordneter Bedeutung sind. Die Patientinnen sind demzufolge bereit, unerwünschte Ereignisse zu tolerieren, wenn diese – wie im vorliegenden Fall - zeitlich begrenzt und behandelbar sind und sich nicht negativ auf die Lebensqualität auswirken und die Therapie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben verlängert (4). Die Akzeptanz von unerwünschten Ereignissen durch die Patientinnen bei Vorliegen eines Benefits im Gesamtüberleben zeigte sich auch in einer weiteren Patientenpräferenzstudie mit Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (5). Bei der Betrachtung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte konnte entsprechend gezeigt werden, dass die für die Patientinnen enorm wichtige Verlängerung der Lebenszeit mit einem Erhalt der allgemeinen Lebensqualität einhergeht. Bei Betrachtung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC-QLQ-C30 (MONARCH-3/MONARCH-plus) und dem EORTC-QLQ-BR23 (MONARCH-3), zeigte sich in der Meta-Analyse selbst bei alleiniger Berücksichtigung der Zeit bis zur	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erstmaligen Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied für die EORTC-QLQ-C30 Skala Globaler Gesundheitsstatus und alle weiteren Skalen dieses Fragebogens. Lediglich für eine Skala des nur im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhobenen EORTC-QLQ-BR23 Fragebogens (Körperbild) lag bei alleiniger Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer vor. Zieht man neben der Operationalisierung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auch die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung heran, zeigt sich in der Gesamtschau für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Vorteil für die Kombination aus Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer. Zudem gilt es zu berücksichtigen, dass die oben genannte Patientenpräferenzstudie zu dem Fazit kam, dass der Erhalt der Lebensqualität - und dabei insbesondere der physischen Mobilität - neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens von höchster Relevanz für die Patientinnen ist. Das Körperbild gehört gemäß dieser Studie nicht zu den maßgeblichen Aspekten, durch die für die Patientinnen Lebensqualität ausgedrückt wird (4). Neben diesen allgemeinen Anmerkungen zu der vom IQWiG abgeleiteten Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird Lilly auf folgende spezifische Aspekte näher eingehen: • Mortalität: Der Vorteil im Gesamtüberleben zeigt sich nach ca. 30 Monaten • Nichtberücksichtigung der Operationalisierung „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)) und der dazugehörigen statistisch signifikanten Vorteile für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer • Effektmodifikation einzelner Endpunkte durch das Alter und das Vorliegen zugehöriger Kaplan-Meier-Kurven	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei den patientenrelevanten Endpunkten Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie progressionsfreies Überleben • Übergewichtung der Nachteile durch unerwünschte Ereignisse <u>Zusammenfassung zum Zusatznutzen von Abemaciclib:</u> Unter Berücksichtigung der oben genannten allgemeinen Anmerkungen und der spezifischen Aspekte, die auf den folgenden Seiten ausführlicher erläutert werden, ergibt sich aus Sicht von Lilly unter Abwägung der klinisch bedeutsamen und für die Patientinnen sehr relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, sowie der bei Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen und zur nachhaltigen Verschlechterung evidenten Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** einer Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zur ZVT Anastrozol/Letrozol. Diese Vorteile werden durch Nachteile hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht gemindert. Wie oben ausgeführt, handelt es sich bei diesen meist um vorübergehende Ereignisse, die in der Regel gut therapierbar sind und die keinen nachhaltigen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass die deutsche S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms die CDK4/6-Inhibitoren - einschließlich Abemaciclib - in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs empfiehlt (6). Die Kombination von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer hat sich somit im Versorgungsalltag des vorliegenden Anwendungsgebiets etabliert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.15 S. I.59	**<u>1) Mortalität: Der Vorteil im Gesamtüberleben zeigt sich nach ca. 30 Monaten</u>** **Anmerkung:** Das IQWiG merkt bei der Bewertung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben an, dass *„der Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 erst nach ca. 30 Monaten nach Randomisierung deutlich wird. Bis dahin zeigen die Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsarme jeweils einen ähnlichen Verlauf“* (2). Hinsichtlich des Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven geht Lilly davon aus, dass sich der statistisch signifikante Vorteil im progressionsfreien Überleben erst nach einer gewissen Zeit in einen Vorteil im Gesamtüberleben überträgt. In der Studie MONARCH-3 lag die mediane Zeit bis zur Progression für den aktuellen Datenschnitt im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm bei 29,0 Monaten. Zudem sollte beachtet werden, dass es sich bei der vorliegenden Patientenpopulation um Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs handelt, die bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium therapienaiv sind. Generell ist der HR-positive, HER2-negative Subtyp des metastasierten Brustkrebs mit einer vergleichsweise guten Prognose und relativ langem Verlauf assoziiert (7). Für Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ergaben Auswertungen des PRAEGNANT-Registers aus dem Jahr 2022 mediane Überlebenszeiten in Anhängigkeit von der Therapie zwischen 30,9 Monaten	Zur Mortalität: Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. Insgesamt zeigt sich für das Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Studien eine signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben und damit ein Vorteil durch die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol. In der MONARCH 3-Studie führte Abemaciclib bei postmenopausalen Patientinnen nach längerer Beobachtungszeit zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 12,6 Monate. Die zugehörigen Kaplan-

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Chemotherapie, die bei prognostisch ungünstigen Fällen eingesetzt wird), 52,6 Monaten (endokrine Therapie) und 61,2 Monaten (CDK4/6-Inhibitor + endokrine Therapie) (8). Vor diesem Hintergrund ist die Separierung der Kaplan-Maier-Kurven nach etwa 30 Monaten nach Randomisierung erwartungskonform. **Vorgeschlagene Änderung:** Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben sollte in Anbetracht der genannten Informationen gesehen werden.	Meier-Kurven beider Behandlungsarme zeigen bis zum ca. 30. Beobachtungsmonat jeweils einen ähnlichen Verlauf; erst danach wird der Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 deutlich. In der MONARCH plus-Studie zeigt sich bislang keine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben. Die Nachbeobachtungszeit ist deutlich kürzer als in der MONARCH 3-Studie. Die zughörigen Kaplan-Meier-Kurven deuten ebenfalls eine Separation der Überlebenskurven nach ca. 30 Monaten an. Zur Gesamtbewertung: Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen und weiteren Nachteilen bezüglich der Krankheitssymptomatik überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Letrozol oder Anastrozol festgestellt.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.45 S. I.46	**2) Nichtberücksichtigung der Operationalisierung „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)) und der dazugehörigen statistisch signifikanten Vorteile für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer** **Anmerkung:** Das IQWiG lässt positive Effekte insbesondere in den patientenrelevanten Endpunkten zu Symptomatik und Lebensqualität in der Nutzenbewertung unberücksichtigt. Aus Sicht des IQWiG “*sind in der vorliegenden Situation […] die Auswertungen zur „nachhaltigen“ Verschlechterung nicht verwertbar*.“ Dies begründet das IQWiG mit der Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte: „*Die mediane Beobachtungszeit für die patientenberichteten Endpunkte der Studie MONARCH 3 lagen […] bei 18 Monaten im Interventionsarm bzw. 13 Monaten im Vergleichsarm […]. Auch in der Studie MONARCH plus waren die Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm […]. Zum anderen ergibt sich aus den deutlichen Unterschieden der Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass die vorliegenden Auswertungen nicht interpretierbar sind. Eine bestätigte Verschlechterung über alle Folgewerte ist im länger beobachteten Interventionsarm (Behandlung mit Abemaciclib) potenziell schwerer zu erreichen*“ (2). Das IQWiG zieht basierend auf dieser Argumentation lediglich die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für die Nutzenbewertung heran. Hierdurch resultieren	Zur Symptomatik: *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-BR23)* Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONARCH 3 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen als auch für die Zeit bis zur sogenannten „nachhaltigen“ Verschlechterung vor. Die sogenannte „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ war

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachteile sowohl im Bereich der Morbidität (Symptomatik) als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die vom IQWiG angeführten methodischen Schwächen der Operationalisierung Zeit bis zur nachhaltigen bzw. dauerhaften Verschlechterung wurden bereits diskutiert. Nichtsdestotrotz lässt die alleinige Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung unberücksichtigt, wie sich die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität im Lauf der Behandlung ändern und stellt somit eine unvollständige Analyse der Ergebnisse dar. Um ein vollständiges Bild zu erhalten, präsentierte Lilly im vorgelegten Nutzendossier, analog zu den vorherigen Verfahren (Vorgangsnummern 2018-11-01-D-400, 2018-11-01-D-401, 2020-03-15-D-531 und 2021-12-01-D-754), auch die Darstellung der „dauerhaften Verschlechterung“, welche in den ersten Fällen vom G-BA in den jeweiligen Beschlüssen akzeptiert wurde (3, 9). Durch Berücksichtigung beider Operationalisierungen ist ein umfassendes Bild für die Nutzenbewertung gewährleistet und darüber hinaus die Konsistenz zwischen den Verfahren sichergestellt und eine Vergleichbarkeit über alle Verfahren hinweg ermöglicht. Angesichts der Tatsache, dass die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht über die gesamte Studiendauer erhoben wurden, wurde im vorliegenden Verfahren bei gleichbleibender Operationalisierung jedoch von „nachhaltiger Verschlechterung“ gesprochen. Für die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 ist eine nachhaltige Verschlechterung definiert als Reduktion (Funktionsskalen) bzw. Anstieg (Symptomskalen) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf	definiert als Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „nachhaltigen Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen Score oberhalb bzw. unterhalb dieses Niveaus. Für die EQ-5D VAS gilt die entsprechende Definition, jedoch mit einer Reduktion um mindestens 15 Punkte. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die Analysen umfassten auch die Daten, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen beobachtet wurden. - Auch wenn sich die Beobachtungsdauern im Interventions- und im Kontrollarm unterscheiden, so ist die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung vor dem Hintergrund der langfristigen Behandlung mit Abemaciclib aufgrund signifikant besserer Wirksamkeit als relevante Operationalisierung anzusehen. Die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm ergibt sich immerhin aus der Tatsache, dass eine Progression der Erkrankung im Interventionsarm erst signifikant später zu beobachten ist als im Kontrollarm. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung reflektiert lediglich das erstmalige Auftreten von unerwünschten Ereignissen bzw. Symptomen allgemein, wodurch keine Einschätzung zur Entwicklung dieser Ereignisse über den Behandlungszeitraum möglich ist. In diesem Kontext sollte beachtet werden, dass auch der Endpunkt Symptomatik u. a. die unerwünschten Ereignisse unter Therapie widerspiegelt. Diese entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib, treten meist temporär zu Beginn der Therapie auf, lassen sich im Allgemeinen durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement gut behandeln und gehen dadurch im Lauf der Behandlung wieder zurück, was durch Analysen mit mehreren aufeinanderfolgenden Erhebungen bestätigt werden kann. Die Fragestellung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung gibt im vorliegenden Fall eine gute Einschätzung des Auftretens unerwünschter Ereignisse über den Verlauf der Behandlung wieder. Auch kann ganz allgemein	Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur nachhaltigen Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, da diese als weniger verzerrt als die Analyse zur nachhaltigen Verschlechterung angesehen wird.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der langfristige Verlauf der Symptomatik dargelegt werden. Werden die vorliegenden Ergebnisse im Gesamtkontext betrachtet, so unterstreichen sie das temporäre Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche im Verlauf der Therapie nachlassen, so dass sich langfristig Vorteile in der Symptomatik unter der Behandlung mit Abemaciclib zeigen. Das temporäre Erscheinen von unerwünschten Ereignissen wird bei Betrachtung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe und Fatigue sowie der EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie deutlich, für die die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung einen Nachteil für den Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm zeigt, während bei Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung keine Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen nachweisbar sind. Dieselbe Entwicklung zeigt sich bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die EORTC-QLQ-C30 Funktionsskala Körperbild. Für die EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen kann der initiale Nachteil für den Interventionsarm in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in einen Vorteil für den Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm bei der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung umgekehrt werden, was wiederum die temporäre Natur des unerwünschten Ereignisses unterstreicht. Die EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen Verstopfung und Schmerz sowie die EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Symptome im Brustbereich spiegeln die langfristigen Vorteile in der Symptomatik wider, da für diese Skalen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachweisbar ist, während die Zeit bis zur nachhaltigen	Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 10 Punkte zeigen sich für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Nebenwirkungen der systemischen Therapie (nur in der MONARCH 3-Studie erhoben) statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Hierauf basierend kann in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet werden. Zum allgemeinen Gesundheitszustand: Der Gesundheitszustand wird nur in der Studie MONARCH 3 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und für

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verschlechterung einen Vorteil für den Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm belegt. Damit konform gehend kann auch für die EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion und Emotionale Funktion ein Vorteil für den Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm bei der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung gezeigt werden, während die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen darlegt. Für alle weiteren betrachteten Symptom- und Funktionsskalen zeigen sich für beide Operationalisierungen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die vorliegenden Ergebnisse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung zeigen also, dass nur die gemeinsame Betrachtung beider Operationalisierungen eine umfassende Interpretation der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglicht und somit den klinischen Verlauf widerspiegelt. **Vorgeschlagene Änderung:** Aus den oben genannten Gründen sollten bei Betrachtung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben den Ergebnissen der Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auch die Resultate der Operationalisierung Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ jeweils definiert als Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert vor. Die Ergebnisse zur „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden. Zur Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dadurch wird nicht ausschließlich das erstmalige Auftreten von oftmals transienten und kurz andauernden unerwünschten Ereignissen bzw. Symptomen allgemein berücksichtigt, sondern auch deren Entwicklung über den Behandlungszeitraum abgebildet. Diese umfängliche Bewertung der Daten ist auch im Sinne der Patientinnen, da in der bereits zitierten Patientenpräferenzstudie gezeigt werden konnte, dass es für Patientinnen entscheidend ist, ob ein unerwünschtes Ereignis gut behandelbar ist und vorübergehend auftritt oder nicht (4). Im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG sieht Lilly vor diesem Hintergrund einen **geringen Zusatznutzen** bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Dem alleinigen Nachteil in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für die EORTC-QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild stehen Vorteile bei der Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung für die EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion und Emotionale Funktion gegenüber. Ebenfalls im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG bewertet Lilly **den Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Bereich Symptomatik **als nicht belegt**, da den Nachteilen bei der Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie) Vorteile bei Berücksichtigung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung gegenüberstehen (EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz sowie EORTC-QLQ-BR23 Symptomskala Symptome im Brustbereich).	MONARCH 3 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte zeigt sich in der Metaanalyse nur für die Domäne „Körperbild“ des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		signifikanter Unterschied zeigt. Diese Effektmodifikationen zeigt sich außer im Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet. Insgesamt kann allein basierend auf dem Nachteil in der Domäne „Körperbild“ des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das zudem allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Nachteil abgeleitet werden. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18, S. I.19 S. I.50	**3) Effektmodifikation einzelner Endpunkte durch das Alter und das Vorliegen zugehöriger Kaplan-Meier-Kurven** **Anmerkung:** Das IQWiG postuliert für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion (jeweils erstmalige Verschlechterung) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre). Bei Betrachtung der Ergebnisse der Interaktionstests für die Meta-Analyse zeigte sich weder im Endpunkt Gesamtüberleben noch im primären Endpunkt der beiden betrachteten Studien progressionsfreies Überleben eine signifikante Interaktion für das Merkmal Alter. Im Hinblick auf die weiteren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der unerwünschten Ereignisse lag nur in wenigen Fällen eine signifikante Interaktion für das Merkmal Alter vor. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion (jeweils erstmalige Verschlechterung) sowie SUE wiesen die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gemessen anhand des HR dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Im Rahmen der Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde gab es keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter (10) und es sind für Abemaciclib keine Dosisanpassungen aufgrund des Alters erforderlich (1). Zudem ist aus medizinischer und biologischer Sicht das Alter als Effektmodifikator nicht plausibel.	Zur Lebensqualität: Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Diese Effektmodifikationen zeigt sich außer im Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet. Zu den Nebenwirkungen:

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lilly sieht aus den genannten Gründen keine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. In Zusammenhang mit den Subgruppenanalysen merkt das IQWiG Folgendes an: *„Zur Studie MONARCH 3 liegen keine Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppenmerkmal Alter für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (erstmalige Verschlechterung) vor. Für die Studie MONARCH plus liegen keine Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppenmerkmal Alter für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, soziale Funktion (jeweils erstmalige Verschlechterung) und den Endpunkt SUEs vor“ (2).* - Gemäß der Formatvorlage für Modul 4 (11) müssen bei den Subgruppenanalysen *„Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden*“. Für die genannten Endpunkte wiesen die Subgruppenanalysen auf Studienebene (MONARCH-3 bzw. MONARCH-plus) keinen statistisch signifikanten Interaktionsterm auf, daher wurden die Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nicht in Modul 4 aufgenommen. - Um die Anmerkung des IQWiG zu berücksichtigen, sind die genannten Kaplan-Meier Kurven dem Anhang beigefügt. **Vorgeschlagene Änderung:** Hinsichtlich des Merkmals Alter ist nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen, daher sollte bei der Ableitung des Zusatznutzens bezüglich der genannten Endpunkte zur	*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), sowie Abbruch wegen UE* Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol. Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Diese Effektmodifikation zeigt sich außer in den Endpunkten „globaler

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu SUE keine Unterteilung nach Subgruppen erfolgen.	Gesundheitszustand“ und „soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet.
	4) Nichtberücksichtigung signifikanter Vorteile von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei den patientenrelevanten Endpunkten Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie progressionsfreies Überleben (PFS) **Anmerkung:** Weitere signifikant positive Endpunkte - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und PFS – wurden vom IQWiG in der Nutzenbewertung wiederholt nicht berücksichtigt. Dies ist insbesondere bedauerlich, da es sich hier um patientenrelevante und klinisch bedeutsame Endpunkte handelt. <u>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</u> Aufgrund der Vermeidung bzw. des Hinauszögerns von belastenden und vielfältigen, teils auch irreversiblen Nebenwirkungen wie z. B. eine durch Anthrazykline bedingte Kardiotoxizität, ist gerade die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patientinnen mit einem HR-	Zum PFS: Das progressionsfreie Überleben ist in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als patientenrelevant anzusehen. Auch der G-BA sieht in der Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie aus diesem Grund grundsätzlich eine Patientenrelevanz, da in der frühen Phase der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung der Übergang von einer nebenwirkungsärmeren Therapie (z. B. endokrinen Therapie) zu einer erstmaligen, mit bekannten Nebenwirkungen assoziierten Therapie (z. B. Chemotherapie) von Relevanz sein kann (12). <u>Progressionsfreies Überleben</u> Beim Endpunkt PFS handelt es sich beim metastasierten Mammakarzinom wie bereits in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2. ausführlich dargelegt (13) um einen patientenrelevanten Endpunkt, da eine Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und Lebensqualität assoziiert ist und damit unmittelbare Bedeutung für die Patientinnen hat (14, 15). Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom hat eine Krankheitsprogression in der klinischen Versorgung unmittelbare Konsequenzen im Sinne von zwingenden Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, wie z. B. eine Umstellung der Therapie mit neuen unerwünschten Ereignissen und die Veränderung des Lebensrhythmus, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und somit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität entgegenzuwirken. Das PFS hat auch aus Perspektive der Patientinnen eine wesentliche Bedeutung. In der bereits zitierten Patientenpräferenzstudie bewerteten Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS als das nach der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Erhaltung der körperlichen Beweglichkeit und	Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mobilität drittwichtigste Behandlungsergebnis (4). Dies ist nachvollziehbar, da jeder Progress nachweislich zu einer Reduktion der Lebensqualität, und zu Angst und Depression führt. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und das PFS sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da es sich um patientenrelevante und klinisch bedeutsame Endpunkte handelt. Daraus ergeben sich folgende positive Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol/Letrozol: **PFS:** Basierend auf der Meta-Analyse der Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol/Letrozol: - HR [95%-KI]: 0,507 [0,424; 0,606], p<0,0001 **Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:** Basierend auf den Ergebnissen der Studie MONARCH-3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol/Letrozol (der Endpunkt wurde in der Studie MONARCH-plus nicht erhoben): - HR [95%-KI]: 0,52 [0,39; 0,67], p<0,001 Die mediane Ereigniszeit [95%-KI] bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war hierbei im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm noch nicht erreicht (NE [59,44; NE]) und lag im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm bei 32,5 Monaten [28,60; 37,97].	Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Das verlängerte PFS unter Abemaciclib war in der Metaanalyse der beiden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Bezüglich der Endpunkte zur Symptomatik ergeben sich demgegenüber aus den vorliegenden Daten Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Abemaciclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 3-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 3 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert. Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.
S. I.20 S. I.21 S. I.75 S. I.76	**5) Übergewichtung der Nachteile durch unerwünschte Ereignisse** **Anmerkung:** Entsprechend der Vorlage für Modul 4 wurden neben Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse auch diejenigen zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse und eine umfangreiche Analyse der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT vorgelegt. Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse lässt sich ein geringerer Nutzen von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT ableiten, der den zuvor bereits benannten positiven Effekten im Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenübersteht. Eine weitere oder zusätzliche Ableitung eines Zusatznutzens oder Schadens aus spezifischen unerwünschten Ereignissen würde in keiner Änderung des grundsätzlich aus den unerwünschten Ereignissen resultierenden Sachverhaltes resultieren. In der Gesamtschau müssen die unerwünschten Ereignisse zwar betrachtet werden, können aber für Abemaciclib	Zur Gesamtbewertung: In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen und weiteren Nachteilen bezüglich der Krankheitssymptomatik überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	überwiegend als transient und durch entsprechende Maßnahmen/Dosisreduktion behandelbar eingestuft werden. Zudem gibt es mit Abemaciclib und dem damit verbundenen Management unerwünschter Ereignisse unter den Behandlern langjährige Erfahrung und durch die im Nutzendossier vorgelegten Daten ergeben sich keine neuen Sicherheitssignale. So beinhaltet die Fachinformation von Verzenios® für die im Rahmen der schweren unerwünschten Ereignisse im Wesentlichen beobachteten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – hier vornehmlich Neutropenien -, Diarrhoen und damit assoziierten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen explizite Empfehlungen zum Monitoring der Ereignisse sowie zur Behandlung mittels medikamentöser Intervention oder Dosisanpassungen (1). Vor dem Hintergrund der Relevanz für die Patientinnen, lassen sich die beobachteten unerwünschten Ereignisse auf die Ereignisse Diarrhoe (damit assoziiert sind Appetitverlust, Übelkeit, Hyponatriämie und Hypokaliämie), Neutropenie und Fatigue reduzieren. Im Fall der Neutropenie liegt zumeist nur ein erhöhter Laborwert ohne klinische Konsequenz vor, febrile Neutropenien traten in den betrachteten Studien sehr selten auf (MONARCH-3 Studie: bei 3 Patientinnen (0,9%) im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol; MONARCH-plus Studie: bei einer Patientin (0,5%) im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm). Im Hinblick auf das häufigste beobachtete unerwünschte Ereignis Diarrhoe wurde von Seiten der Fachgesellschaften bestätigt, dass die Patientinnen von ihren Onkologen entsprechend aufgeklärt und vorbereitet werden – dies beinhaltet auch die prophylaktische Abgabe eines Antidiarrhoikums –, so dass sie dieses unerwünschte Ereignis in Folge als „managebar“ erleben (16). Die Onkologen können sich dabei an der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen	erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Letrozol oder Anastrozol festgestellt.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PatientInnen und der darin empfohlenen Therapie der Tumortherapie induzierten Diarrhoe orientieren (17). Darüber hinaus lässt das IQWiG wesentliche Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten unberücksichtigt (siehe auch Punkte 2 und 4 oben), die den unerwünschten Ereignissen gegenüberstehen. Dadurch ergibt sich ein unvollständiges Bild für die Ableitung des Zusatznutzens von Abemaciclib. **Vorgeschlagene Änderung:** Bei der Ableitung des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen den mit einer Therapie einhergehenden unerwünschten Ereignissen nur eine untergeordnete Bedeutung beimessen, sofern die Wirksamkeit in Form des verlängerten Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens bei erhaltener Lebensqualität gegeben ist (4). Für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol konnte im Vergleich zur ZVT ein klinisch bedeutsamer Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden. Auch für die patientenrelevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich ein Vorteil für den Interventionsarm. Zudem zeigen die gesamtheitlich betrachteten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass diese erhalten bleibt – insbesondere bezüglich der für Patientinnen besonders wichtigen Aspekte der körperlichen Beweglichkeit und Agilität sowie der Teilhabe am sozialen Leben - und dass sich insgesamt sogar ein Vorteil für die Kombination aus Abemaciclib mit Anastrozol/Letrozol ergibt, wodurch die limitierte Dauer und gute Behandelbarkeit der unerwünschten Ereignisse verdeutlicht werden.	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angesichts der guten Therapierbarkeit der unerwünschten Ereignisse rechtfertigen die vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen in der Gesamtschau die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.	

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation - Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. 2023.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2023.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019.

4. Reinisch M, Marschner N, Otto T, Korfel A, Stoffregen C, Wöckel A. Patient Preferences: Results of a German Adaptive Choice-Based Conjoint Analysis (Market Research Study Sponsored by Eli Lilly and Company) in Patients on Palliative Treatment for Advanced Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2021;16(5):491-9.

5. daCosta DiBonaventura M, Copher R, Basurto E, Faria C, Lorenzo R. Patient preferences and treatment adherence among women diagnosed with metastatic breast cancer. Am Health Drug Benefits. 2014;7(7):386-96.

6. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4, AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021.

7. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. Breast Cancer Res Treat. 2013;141(3):507-14.

8. Engler T, Fasching PA, Lüftner D, Hartkopf AD, Müller V, Kolberg HC, et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022;82(10):1055-67.

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

10. European Medicines Agency. Assessment report - Verzenios, Procedure No. EMEA/H/C/004302/0000.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokumentvorlage, Modul 4, Version vom 16.12.2021. 2021.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). 2020.

13. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A, Abemaciclib (Verzenios®). 2022.

14. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200643.

15. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast. 2018;37:154-60.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Abemaciclib (D-531) - Stenografisches Wortprotokoll. 2020.

17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.3 – Februar 2020, AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020.

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	<< 6. April 2023 >>
Stellungnahme zu	<< Abemaciclib/Verzenios® >> (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer)
Stellungnahme von	*<< Roche Pharma AG >>*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung: <u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u> In der Dossierbewertung A22-137, Stand vom 27.03.2023, zu Abemaciclib (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1, 2) . Nach der Auffassung von Roche ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen: - Für Patient:innen im untersuchten Anwendungsgebiet stellen eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zentrale Therapieziele dar. Um diese Ziele zu erreichen, ist eine optimale Behandlung der Patient:innen zu jedem Zeitpunkt unabdingbar. Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt (3, 4).	Zum PFS: Das progressionsfreie Überleben ist in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- In den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgt mittels bildgebender Methoden auf Basis der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien (1). - Gerade die systematische Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien durch unabhängige, verblindete Reviewer, aber auch durch den Prüfarzt selbst, ist eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs und entspricht dem klinischen Alltag - Die Verwendung bildgebender Methoden entspricht den Vorgaben der Zulassungsbehörden (5, 6) und entspricht auch den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien (3, 7, 8). So definiert die S3-Leitlinie ausdrücklich die Bildgebung als Steuerungsmaßnahme einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium. Daher wird die robuste Operationalisierung des Endpunktes PFS mittels bildgebender Verfahren und anhand der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien im vorliegenden Fall als adäquat angesehen. Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt, die PFS als relevanten Endpunkt betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen	Das verlängerte PFS unter Abemaciclib war in der Metaanalyse der beiden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Bezüglich der Endpunkte zur Symptomatik ergeben sich demgegenüber aus den vorliegenden Daten Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Abemaciclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
können (9–11). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (9). - Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit für die Patient:innen ergibt sich aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankungen verbunden sind. Eine Progression der Erkrankung bei Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert (12). Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (13), aber auch durch Nebenwirkungen der Folgetherapien. Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Progression wie z.B. eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen, stellen eine weitere Belastung für die Patient:innen dar. Dagegen zeigen Studien bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patient:innen (12–15). - Schließlich erachten auch Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiges Therapieziel, das mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden korreliert (16).	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend zeigen die MONARCH-3, MONARCH-plus Studien sowie die durchgeführte Metanalyse in der vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A1 (postmenopausal, Erstlinie, in Kombination mit einem Aromatasehemmer) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol (1) : **MONARCH-3** A1 von 14,8 auf 29,0 Monate (HR 0,52; 95% KI [0,42; 0,65], p < 0,001); **MONARCH-plus** A1 von 14,7 auf 28,3 Monate (HR 0,48; 95% KI [0,35; 0,65], p = < 0,001); **Metaanalyse** A1 (HR [95%-KI]: 0,507 [0,424;0,606], p < 0,0001); Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher das PFS als Morbiditätsparameter zu betrachten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Abemaciclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Anmerkung:</u> <u>Nichtberücksichtigung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität.</u> In der Dossierbewertung A22-137, Stand vom 27.03.2023, zu Abemaciclib (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1, 2). Nach der Auffassung von Roche ist die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgende Therapie wurde aufgrund der damit verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften in den zurückliegenden Verfahren zu CDK-Inhibitoren deutlich dargelegt (siehe z.B. Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Palbociclib) (17). Zusammenfassend zeigt die MONARCH-3 in den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A1 (postmenopausal, Erstlinie, in Kombination mit einem Aromatasehemmer) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:	Zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 3-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 3 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert. Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- A1 von 32,5 Monate [28,60; 37,97] auf NE [59,44; NE] (HR 0,52; 95% KI [0,39;0,67], p = < 0,001); <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Abemaciclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.	Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V / Modul 4A: Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben; 2022.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Aromatasehemmer): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) IQWiG-Berichte – Nr. 1530 Auftrag A22-137 Version: 1.0; 2023.

3. Deutsche Krebsgesellschaft. Onkologie, Leitlinienprogramm Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 - Juni 2021 AWMF-Registernummer: 032-045OL, 2021.

4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand 2022 [aufgerufen am: 03.04.2023].

5. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoyInformation/Guidance/UCM071590.pdf [aufgerufen am: 29.04.2019].

6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [aufgerufen am: 21.03.2022].

7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau: Stand: 01.2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html [aufgerufen am: 19.06.2020].

8. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol; 31(12):1623–49, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 07.09.2022].

10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol; 26(8):1547–73, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv249.

11. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. J Clin Oncol; 34(24):2925–34, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2518.

12. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast; 37:154–60, 2018. doi: 10.1016/j.breast.2017.08.008.

13. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health Qual Life Outcomes; 9:46, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-46.

14. Thong MSY, Mols F, Coebergh J-WW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. J Cancer Surviv; 3(3):164–73, 2009. doi: 10.1007/s11764-009-0094-1.

15. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psycho-oncology : journal of the psychological, social and behavioral dimensions of cancer; 18(12):1273–80, 2009.

16. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 142(3):603–9, 2013. doi: 10.1007/s10549-013-2734-4.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation - über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib: Vom 18.07.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf [aufgerufen am: 21.06.2020].

5.3 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	24.04.2022
Stellungnahme zu	Abemaciclib / Verzenios®
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56 Z. 2 ff	Beobachtungszeiten Morbidität und patientenberichteter Endpunkte Anmerkung: „Die Angaben zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass die Beobachtungsdauern für diese Endpunkte im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben erheblich verkürzt sind …. Wie bereits in der Nutzenbewertung A21-153 zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant [1] ausführlich beschrieben, ergibt sich daraus zum einen das Problem, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit abdeckt. Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer dauerhaften Verschlechterung … zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei nur um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Zum anderen ergibt sich aus den deutlichen Unterschieden der Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass die vorliegenden Auswertungen nicht interpretierbar sind.“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Es erfolgte eine valide Erhebung der patientenberichteten Endpunkte gemäß Präspezifizierung bis 30 Tage nach Behandlungsende. Dies sind ca. 18 Monate im Interventions- und ca. 13 Monate im Vergleichsarm der Studie MONARCH 3 bzw. ca. 20 Monate im Interventions- und ca. 12 Monate im Vergleichsarm der Studie MONARCH plus. Die unerwünschten Ereignisse werden, wie in klinischen Studien üblich bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Dies stellt sicher, dass beobachtete Effekte kausal mit der Intervention zusammenhängen können und nicht durch z.B. Folgetherapien verzerrt werden. Die vorliegende Evidenz bis 30 Tage nach Behandlungsende für patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse lässt Aussagen für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage Nachbeobachtungszeit zu.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung, 2022, https://www.iqwig.de/download/a21-153_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. (zuletzt aufgerufen am 13.04.2023)

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.4.2023
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. April 2023 eine Nutzenbewertung zu Abemaciclib (Verzenios) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht. Abemaciclib ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Die Neubewertung bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2019 sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an und befristete seinen Beschluss, um insbesondere die Daten zum Gesamtüberleben aus der noch laufenden Studie MONARCH-3 zu bewerten. Für die erneute Bewertung legt der G-BA neben Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen zusätzlich auch die AMNOG-bewerteten Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Ribociclib in	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombination mit Fulvestrant oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant fest. In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG auf der Basis einer direkt vergleichenden Studie zu Anastrozol oder Letrozol einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung resultiert aus einer Abwägung der Vorteile beim Gesamtüberleben mit negativen Effekten bei Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der Vorteile beim Gesamtüberleben, beim PFS, bei der Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	
Gesamtabwägung des IQWiG ist kritisch zu hinterfragen Die vom IQWiG vorgenommene Gesamtabwägung ist zu kritisieren, da das Institut nicht nur eine Reihe an positiven Effekten unberücksichtigt lässt, sondern auch eine Werteentscheidung stellvertretend für alle Patientinnen in gleicher Weise ohne Berücksichtigung von deren Präferenzen und individuellen Abwägungen trifft. Es ist daher überaus fraglich, ob alle Patientinnen die positiven Effekte bei der Verlängerung des Gesamtüberlebens als gleichgewichtig gegenüber anderen Therapienachteilen einstufen würden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	24. April 2023
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®) Vorgangsnummer 2023-01-01-D-899
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.01.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Abemaciclib (Verzenios®) Stellung. Die für die Nutzenbewertung relevante Indikation lautet: *Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.* Die Lilly GmbH hatte bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Bei diesem Verfahren wurde der Beschluss vom 02.05.2019 für die postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, befristet. Die erneute Nutzenbewertung enthält nun die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 252 Todesfällen. AstraZeneca ist der Hersteller von Wirkstoffen im Bereich Mammakarzinom und nimmt folglich Stellung zum aktuellen Verfahren zu Abemaciclib.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Berücksichtigung der Endpunkte mit der Operationalisierung Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Zur Symptomatik Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONARCH 3 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Laut IQWiG legt die Lilly GmbH in den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS, Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen als auch für die Zeit bis zur dauerhaften bzw. nachhaltigen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-Instrumente) bzw. ≥ 15 Punkte (EQ-5D VAS) vor. Das IQWiG berücksichtigt in der Nutzenbewertung jedoch ausschließlich die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Die Operationalisierung und Auswertung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Das IQWiG begründet dies mit einer deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen. Laut Dossierformatvorlage und dem IQWiG Methodenpapier 7.0 können unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen durch adäquate Analysen wie beispielsweise Überlebenszeitanalysen durchgeführt und dargestellt werden [1, 2]. <u>Anmerkung</u> AstraZeneca betrachtet die Operationalisierungen in den patientenberichteten Endpunkten einschließlich MMRM (*Mixed-model-of-repeat measures*), sowie Ereigniszeitanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Zeit bis zur	brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen als auch für die Zeit bis zur sogenannten „nachhaltigen“ Verschlechterung vor. Die sogenannte „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ war definiert als Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „nachhaltigen Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Gleichwohl beide

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dauerhaften bzw. nachhaltigen Verschlechterung als prinzipiell für die Nutzenbewertung bedeutsame Herangehensweisen an. In Bezug auf frühere Nutzenbewertungen sah das IQWiG die Operationalisierungen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften bzw. nachhaltigen Verschlechterung in Ereigniszeitanalysen als patientenrelevant an [3-5]. Die Operationalisierung als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung kann sogar bevorzugt herangezogen werden, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patient:innen aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz und damit einen höheren Stellenwert zugesprochen werden kann. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Aus Sicht von AstraZeneca sollen die patientenrelevanten Operationalisierungen der patientenberichteten Endpunkte und die Zeit bis zur Verschlechterung in der Nutzenbewertung akzeptiert und berücksichtigt werden.	Operationalisierungen („Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur nachhaltigen Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, da diese als weniger verzerrt als die Analyse zur nachhaltigen Verschlechterung angesehen wird. Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 10 Punkte zeigen sich für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Nebenwirkungen der systemischen Therapie (nur in der MONARCH 3-Studie erhoben) statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Hierauf basierend kann in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet werden. Zum allgemeinen Gesundheitszustand: Der Gesundheitszustand wird nur in der Studie MONARCH 3 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ jeweils definiert als Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert vor. Die Ergebnisse zur „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden. Zur Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONARCH 3 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte zeigt sich in der Metaanalyse nur für die Domäne „Körperbild“ des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Diese Effektmodifikationen zeigt sich außer im Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet. Insgesamt kann allein basierend auf dem Nachteil in der Domäne „Körperbild“ des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das zudem allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Nachteil abgeleitet werden. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.
Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in der Nutzenbewertung In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Abemaciclib zieht das IQWiG den Endpunkt PFS zur Herleitung des Zusatznutzens nicht heran, da dieser, der Ansicht des Instituts nach, nicht als patientenrelevant einzustufen sei.	Zum PFS: Das progressionsfreie Überleben ist in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Anmerkung</u> AstraZeneca vertritt die Meinung, dass PFS insbesondere in der vorliegenden Indikation ein patientenrelevanter Endpunkt ist und somit in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Operationalisierung von PFS nach den objektiven RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)-Kriterien ist international anerkannter Standard und in der klinischen Praxis etabliert [6]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie erkennt das PFS als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht [7]. Diese Auffassung wird durch die *European Medicines Agency* bestärkt, die die Heilungsrate, das Gesamtüberleben und das Krankheitsfreie/Progressionsfreie Überleben als primäre Endpunkte in onkologischen Studien ebenfalls akzeptiert. Auch wenn positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie darstellen, wird von der *European Medicines Agency* auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens grundsätzlich als patientenrelevant in onkologischen Studien angesehen [8]. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Ergebnisse des patientenrelevante Endpunkts Progressionsfreies Überleben sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Das verlängerte PFS unter Abemaciclib war in der Metaanalyse der beiden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Bezüglich der Endpunkte zur Symptomatik ergeben sich demgegenüber aus den vorliegenden Daten Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol.

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Abemaciclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2021; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_Anl2_6_Modul4.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden Entwurf für Version 7.0 vom 06.12.2022*. 2022; Available from: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-7.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A21-61*. 2021; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4719/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-675.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien) – Addendum zum Auftrag A21-61*. 2021; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5006/2021-11-04_Addendum-IQWiG_Isatuximab_D-675.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A21-108*. 2021; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-728.pdf.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Leitlinienprogramm Onkologie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 4.4*. 2021; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Band 2*. 2013; Available from: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
8. European Medicines Agency. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products*. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.

5.6 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	21. April 2023
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Verzenios®)
Stellungnahme von	*Novartis Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Wirkstoff Abemaciclib (Verzenios®) ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Am 03. April 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf für die Behandlung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen des Anwendungsgebiets, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, veröffentlicht [1]. Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hält mit Ribociclib (Kisqali®) ebenfalls eine Zulassung für einen CDK4/6-Inhibitor in der Indikation Brustkrebs und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Folgenden zur Nutzenbewertung von Abemaciclib Stellung.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung S. 45f [1]	**Methodik bei der Analyse patientenberichteter Endpunkte** Für die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsbedingten Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur erstmaligen als auch für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-Instrumente) bzw. ≥ 15 Punkte (EQ-5D VAS) vor. Das IQWiG zieht für die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib im entsprechenden Anwendungsgebiet lediglich die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heran und begründet dies wie folgt: Zum einen seien die medianen Beobachtungsdauern für die entsprechenden patientenberichteten Endpunkte im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben erheblich verkürzt. Daraus ergebe sich das Problem, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit abdecke. Darüber hinaus merkt das IQWiG an, die geplante Nachbeobachtung der Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sei in den bewerteten Studien systematisch verkürzt, da diese lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der	Zur Symptomatik: Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONARCH 3 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen als auch für die Zeit bis zur sogenannten „nachhaltigen“ Verschlechterung vor. Die sogenannte „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ war definiert als Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage nach Behandlungsende) erhoben wurden. Es sei erforderlich, wie beim Endpunkt Gesamtüberleben, eine Erhebung über den gesamten Studienzeitraum bzw. bis zum Versterben vorzunehmen, um eine verlässliche Aussage zu tätigen. Zum anderen seien die vorliegenden Auswertungen der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung nicht interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede aufweisen. Über eine längere Beobachtungszeit sei eine bestätigte Verschlechterung über alle Folgewerte potenziell schwerer erreichbar, weshalb die Auswertungen zugunsten des Abemaciclib-Arms verzerrt seien. Auch laut G-BA seien bei relevant unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen zwischen den Behandlungsarmen die Auswertungen zu der Zeit bis zur bestätigten oder dauerhaften Veränderung in der Regel nicht sinnvoll interpretierbar, insbesondere dann, wenn sich eine unterschiedliche Anzahl an Erhebungen ergibt [2]. Anmerkung:	„nachhaltigen Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur nachhaltigen Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, da diese als weniger verzerrt als die Analyse zur nachhaltigen Verschlechterung angesehen wird. Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 10 Punkte zeigen sich für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Nebenwirkungen der systemischen Therapie (nur in der MONARCH 3-Studie erhoben) statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Systematische Verkürzung der Beobachtungsdauer von patientenberichteten Endpunkten</u> Novartis merkt an, dass eine Erfassung über die gesamte Follow-Up-Phase nach Beendigung der Studienmedikation bis zum Tod in der Praxis nicht umsetzbar ist. Im Rahmen von klinischen Studien allgemein, und insbesondere in onkologischen Anwendungsgebieten mit palliativer Therapiesituation, wie es in dem betrachteten Anwendungsgebiet der Fall ist, ist eine entsprechende Erhebung über den gesamten Studienzeitraum bzw. bis zum Tod mit erheblichen Hürden für die schwerkranken Patienten und bei der Studiendurchführung verbunden [3]. Dass dieser Sachverhalt mit Herausforderungen im Rahmen der Nutzenbewertung einhergeht, wurde bereits in vergangenen Stellungnahmen diskutiert und auch von medizinischen Fachgesellschaften kommentiert [4]. Zudem erläutert die Guidance der Europäischen Arzneimittelbehörde zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) bei onkologische Zulassungsstudien, dass Erhebungen nach Progression im onkologischen Kontext grundsätzlich informativ seien. Als Anforderung an PRO Auswertungen wird jedoch auch beschrieben, dass die Dauer der PRO Erhebung auf eine bestimmte zeitliche	oder Anastrozol. Hierauf basierend kann in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet werden. Zum allgemeinen Gesundheitszustand: Der Gesundheitszustand wird nur in der Studie MONARCH 3 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ jeweils definiert als Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert vor. Die Ergebnisse zur „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden. Zur Lebensqualität:

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Periode limitiert sein sollte, die für den jeweiligen Kontext sowohl praktikabel als auch interpretierbar ist [5]. Gemäß den entsprechenden Anforderungen müssen PRO-Erhebungen außerdem eine hypothesengestützte Begründung haben und für eine ausreichende Interpretierbarkeit mit einer hohen Rücklaufquote einhergehen [5]. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Novartis ist es nicht sachgerecht, eine Einstufung der Beobachtungsdauer in systematisch/nicht systematisch verkürzt vorzunehmen. Stattdessen sollte die in Studien wie der MONARCH 3 und MONARCH plus durchgeführte Erhebung als eine praktikable Realisierung der Erhebung von PROs, die dem Gesundheitszustand und der Lebenssituation der Patienten gerecht wird, und als eine Erhebung, die der zu beantwortenden Fragestellung dient, gewürdigt werden. <u>PRO Auswertungen in der vorliegenden Situation mit Unterschieden der medianen Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsarmen</u>	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONARCH 3 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor. Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte zeigt sich in der Metaanalyse nur für die Domäne „Körperbild“ des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Grundsätzlich ist aus methodischer Sicht nachvollziehbar, dass das IQWiG ein mögliches Verzerrungspotential bei der Zeit bis zur dauerhaften Veränderung bei PRO-Auswertungen mit großen Unterschieden der Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen sieht. Aus Sicht von Novartis ist es jedoch nicht sachgerecht, aus diesem Grund allein die Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heranzuziehen. Das alleinige Heranziehen von Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung lässt die Fragestellung offen, welcher dauerhafte Einfluss auf die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit der jeweiligen Behandlung einhergeht. Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur krankheitsbedingten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist bei langfristigen Therapien auch über eine erstmalige Verschlechterung hinaus von besonderer Relevanz. So können auch die über einen längeren Zeitraum anhaltenden Veränderungen detektiert werden und von nur initial auftretenden Veränderungen unterschieden werden. Beispielsweise kann ein	soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Diese Effektmodifikationen zeigt sich außer im Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet. Insgesamt kann allein basierend auf dem Nachteil in der Domäne „Körperbild“ des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das zudem allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Nachteil abgeleitet werden. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gezieltes Nebenwirkungsmanagement zu relevanten Verbesserungen führen. Dies wird beim alleinigen Heranziehen von Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung außer Acht gelassen. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Novartis sollte der Dialog dazu geführt werden, welche Operationalisierungen in einer solchen Datensituation sinnvoll herangezogen und interpretiert werden können, um auch die Nutzenbewertung in Bezug auf langfristige Veränderungen von krankheitsbedingter Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu klären. Es ist zu diskutieren, unter welchen Voraussetzungen beispielsweise MMRM-Modelle herangezogen werden könnten, um diese relevante Fragestellung beantworten zu können.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Projekt: A22-137, Version 1.0, Stand: 27.03.2023, IQWiG-Berichte – Nr. 1530. 2023 [abgerufen am 20.04.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6333/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-899.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? 2023 [abgerufen am 20.04.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden.

3. Lundy JJ, Coon CD, Fu AC, Pawar V. Collection of Post-treatment PRO Data in Oncology Clinical Trials. Ther Innov Regul Sci. 2021;55(1):111-7.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Nivolumab (D-823 + D-822). Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. September 2022 von 10:00 Uhr bis 10:54 Uhr - Stenografisches Wortprotokoll. 2022 [abgerufen am 21.04.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-832/2022-09-05_Wortprotokoll_Nivolumab_D-823.pdf.

5. European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. 2016 [abgerufen am 20.04.2023]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf.

5.7 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	24. April 2023
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer), Nr. 1530, A22-137, Version 1.0, Stand: 27.03.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Arzneimittel</u> Abemaciclib ist ein potenter und selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) 4 und 6, und zeigte in enzymatischen Assays die höchste Aktivität gegen Cyclin D1/CDK4. Abemaciclib verhindert die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb) und blockiert so den Übergang des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase der Zellteilung, was zur Unterdrückung des Tumorwachstums führt. In Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszelllinien verhinderte die kontinuierliche Hemmung mit Abemaciclib einen Rebound-Effekt hinsichtlich der Phosphorylierung von Rb und resultierte somit in Seneszenz und Apoptose (1). Abemaciclib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstums-faktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Dabei bezieht sich die Bewertung gemäß Befristung ausschließlich auf postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Abemaciclib bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung des Beschlusses für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, bis zum 31.12.2022 aus (2;3).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Befristung erfolgte, da die aus der Studie MONARCH 3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben (OS) mit einer geringen Anzahl an Ereignissen vorläufig waren und weitere Ergebnisse aus Interimsanalysen sowie die finalen Ergebnisse ausstanden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach 252 Todesfällen vorgelegt werden (siehe IQWiG Dossierbewertung Seite I.12).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. I.22</td><td>
<u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer
<table>
<tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr>
<tr><td>postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben[b]</td><td>• Anastrozol oder
• Letrozol oder
• Fulvestrant oder
• ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder
• Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)[c] oder
• Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)[c] oder
• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant[c] oder
• Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant[c] oder
• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant[c]</td></tr>
<tr><td colspan="2">a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium; für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</td></tr>
</table>
</td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	c. Die ZVT hat sich infolge einer Neubewertung der vorhandenen Evidenz gegenüber der Vorbewertung geändert und umfasst zusätzlich Kombinationstherapien eines NSAI oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren. CDK: cyclinabhängige Kinase; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer **Bewertung der AkdÄ** Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.	
IQWiG Dossier-bewertung S. I.13–I.14., I.30–I.31	**<u>Studienpool</u>** **Studie MONARCH 3** Die Studie MONARCH 3 ist eine doppelblinde randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Die Patientinnen durften weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. 493 Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165) zugeteilt. Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin/des Arztes, der Patientin oder des Sponsors. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. I.14-I.15, I.31–I.33	Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind OS, Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UE). Die Studie ist noch laufend. Die nach 315 Todesfällen geplante finale Analyse für das OS steht noch aus. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt vom 02.07.2021, geplant nach 252 Todesfällen (4. Interimsanalyse), herangezogen (4-7). <u>Bewertung der AkdÄ</u> Die AkdÄ hält die Studiendauer für ausreichend bzw. den Datenschnitt für adäquat, um Nutzen und Risiko von Abemaciclib beurteilen zu können. **Studie MONARCH plus** Die Studie MONARCH plus ist eine doppelblinde RCT. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren. Zudem durften die Patientinnen zuvor keine Chemotherapie im lokal rezidivierten oder metastasierten Stadium erhalten haben. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Kohorte A	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol der Studie MONARCH plus bewertet. In diese wurden nur Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im lokal rezidivierten oder metastasierten Stadium eingeschlossen (4;8). 306 Patientinnen der Kohorte A der Studie MONARCH plus wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 207) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 99) zugeteilt. Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin/des Arztes, der Patientin oder des Sponsors. Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind OS, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der finalen Analyse vom 18.05.2020 herangezogen. <u>Bewertung der AkdÄ</u> Die AkdÄ hält die Studiendauer für nicht ausreichend bzw. den Datenschnitt für nicht adäquat, um Nutzen und Risiko, von Abemaciclib beurteilen zu können, insbesondere hinsichtlich des OS. Die Daten sind noch unreif.	
IQWiG Dossier-bewertung S. I.51–I.66	**<u>Endpunkte: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol</u>** **Mortalität**	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A Tab. 4-30 + 4-31, S. 138–140 Dossier pU, Modul 4A Tab. 4-34, S. 145	<u>OS</u> • MONARCH 3 Hazard Ratio (HR) 0,75 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,58–0,97); p = 0,030 • MONARCH plus HR 0,89 (95 % CI 0,55–1,44); p = 0,645 • Gesamt HR 0,78 (95 % CI 0,63–0,98); p = 0,034 <u>PFS</u> • MONARCH 3 HR 0,52 (95 % CI 0,42–0,65); p < 0,001 • MONARCH plus HR 0,48 (95 % CI 0,35–0,65); p < 0,001 <u>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</u> • MONARCH 3 HR 0,52 (95 % CI 0,39–0,67); p < 0,001 <u>Bewertung des IQWiG</u> Für den Endpunkt OS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Das IQWiG bewertet die Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht. **Morbidität** <u>Fatigue</u> • MONARCH 3 HR 1,50 (95 % CI 1,16–1,93); p = 0,001 • MONARCH plus HR 1,19 (95 % CI 0,88–1,61); p = 0,278 • Gesamt HR 1,36 (95 % CI 1,12–1,66); p = 0,002	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Übelkeit und Erbrechen • MONARCH 3 HR 1,51 (95 % CI 1,16–1,98); p = 0,002 • MONARCH plus HR 1,25 (95 % CI 0,85–1,85); p = 0,280 • Gesamt HR 1,42 (95 % CI 1,14–1,78); p = 0,002 Appetitverlust • MONARCH 3 HR 1,69 (95 % CI 1,27–2,25); p < 0,001 • MONARCH plus HR 1,61 (95 % CI 1,12–2,31); p = 0,015 • Gesamt HR 1,66 (95 % CI 1,33–2,08); p < 0,001 Bewertung des IQWiG Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Diarrhö • MONARCH 3 HR 3,34 (95 % CI 2,52–4,42); p < 0,001 • MONARCH plus HR 7,67 (95 % CI 4,80–12,27); p < 0,001 • Gesamt HR 4,16 (95 % CI 3,27–5,29); p < 0,001 Bewertung des IQWiG Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. <u>Dyspnoe</u> • MONARCH 3 HR 1,25 (95 % CI 0,92–1,68); p = 0,150 • MONARCH plus HR 1,31 (95 % CI 0,89–1,93); p = 0,178 • Gesamt HR 1,27 (95 % CI 1,00–1,61); p = 0,048 <u>Bewertung des IQWiG</u> Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (EORTC QLQ-C30) <u>Globaler Gesundheitszustand – erstmalige Verschlechterung)</u> *Alter* • MONARCH 3 - < 65 Jahre HR 1,09 (95 % CI 0,77–1,56); p = 0,619 - ≥ 65 Jahre HR 1,67 (95 % CI 1,11–2,51); p = 0,013 • MONARCH plus	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- < 65 Jahre HR 0,92 (95 % CI 0,63–1,33); p = 0,640 - ≥ 65 Jahre HR 1,69 (95 % CI 0,78–3,65); p = 0,173 • Gesamt Interaktion 0,025 - < 65 Jahre HR 1,00 (95 % CI 0,78–1,30); p = 0,974 - ≥ 65 Jahre HR 1,67 (95 % CI 1,16–2,40); p = 0,005 <u>Bewertung des IQWiG</u> Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus sowie auch für soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch für beide Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen ≥ 65 Jahre ergibt sich für beide Endpunkte ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen < 65 Jahre ergibt sich für beide Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist daher für Frauen < 65 Jahre für diese Endpunkte nicht belegt. **Nebenwirkungen** <u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> *Alter* • MONARCH 3	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- < 65 Jahre HR 1,15 (95 % CI 0,65–2,04); p = 0,622 - ≥ 65 Jahre HR 3,17 (95 % CI 1,76–5,73); p < 0,001 • MONARCH plus - < 65 Jahre HR 1,92 (95 % CI 0,85–4,36); p = 0,112 - ≥ 65 Jahre HR 2,70 (95 % CI 0,93–7,88); p = 0,058 • Gesamt Interaktion 0,023 - < 65 Jahre HR 1,36 (95 % CI 0,85–2,17); p = 0,196 - ≥ 65 Jahre HR 3,06 (95 % CI 1,82–5,12); p < 0,001 <u>Bewertung des IQWiG</u> Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Frauen < 65 Jahre nicht belegt. <u>Schwere UE</u>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• MONARCH 3 HR 3,13 (95 % CI 2,28–4,30); p < 0,001 • MONARCH plus HR 2,96 (95 % CI 1,99–4,42); p < 0,001 • Gesamt HR 3,07 (95 % CI 2,39–3,93); p < 0,001 <u>Abbruch wegen UE</u> • MONARCH 3 HR 6,06 (95 % CI 2,81–13,06); p < 0,001 • MONARCH plus HR 3,42 (95 % CI 1,22–9,58); p = 0,013 • Gesamt HR 4,94 (95 % CI 2,67–9,14); p < 0,001 <u>Bewertung des IQWiG</u> Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. <u>Neutropenie (schwere UE)</u> • MONARCH 3 HR 22,86 (95 % CI 5,63–92,84); p < 0,001 • MONARCH plus HR 4,01 (95 % CI 1,92–8,37); p < 0,001 • Gesamt HR 5,84 (95 % CI 3,05–11,21); p < 0,001 <u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE)</u> • MONARCH 3 HR 12,97 (95 % CI 5,30–31,74); p < 0,001 • MONARCH plus HR 3,73 (95 % CI 1,13–12,32); p = 0,020 • Gesamt HR 8,29 (95 % CI 4,05–16,96); p < 0,001 <u>Bewertung des IQWiG</u>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Endpunkte Neutropenie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Aufgrund der Größe der Effekte, die sich insbesondere in der Studie MONARCH 3 bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf und fast ausschließlich im Interventionsarm zeigen, liegt für diese Endpunkte trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Diarrhö (schwere UE) • MONARCH 3 HR 7,85 (95 % CI 1,88–32,78); p < 0,001 • MONARCH plus HR 3,73 (95 % CI 0,47–29,46); p = 0,181 • Gesamt HR 6,17 (95 % CI 1,90–19,99); p = 0,002 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE) • MONARCH 3 HR 1,91 (95 % CI 0,84–4,33); p = 0,114 • MONARCH plus HR 4,42 (95 % CI 0,57–34,07); p = 0,119 • Gesamt HR 2,15 (95 % CI 1,00–4,59); p = 0,049 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UE) • MONARCH 3 HR 3,78 (95 % CI 1,49–9,57); p = 0,003 • MONARCH plus HR 11,93 (95 % CI 1,62–87,70); p = 0,002 • Gesamt HR 4,64 (95 % CI 2,0–10,77); p < 0,001 Bewertung des IQWiG	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Endpunkte Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, sowie auch für Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Augenerkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Bewertung der AkdÄ Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zu.	
IQWiG Dossier-bewertung S. I.75–I.77	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** **Bewertung des IQWiG** In der Gesamtschau sieht das IQWiG einen positiven Effekt beim OS gegenüber einer Vielzahl von negativen Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebens-qualität und Nebenwirkungen. Dabei liegen nur für das OS Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum. Für den Endpunkt OS zeigt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Als Nachteile zeigen sich in der Kategorie Morbidität je nach Symptom ein Beleg, ein Anhaltspunkt und Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal beträchtlichem Ausmaß. In der	Zur Gesamtbewertung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Letrozol oder Anastrozol vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering, sowie zwei Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal erheblichem Ausmaß bei Frauen ≥ 65 Jahre. Bestimmend für die Ableitung des Schadens sind aufgrund der Größe und Aussagesicherheit die Effekte in den schweren UE. Diese zeigen sich sowohl in der Gesamtrate der schweren UE als auch in zahlreichen spezifischen schweren UE. Bei diesen handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, hier insbesondere um schwere Neutropenien (Beleg für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß). Darüber hinaus zeigt sich der höhere Schaden unter anderem auch bei schweren Diarrhöen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Infektionen und parasitären Erkrankungen (Hinweise auf einen höheren Schaden mit maximal erheblichem Ausmaß). Hinzu kommt, dass sich der höhere Schaden auch bei den Gesamtraten der SUE (hier eingeschränkt auf Frauen ≥ 65 Jahre) und den Abbrüchen wegen UE zeigt. Zusammenfassend ergibt sich für das IQWiG unter Abwägung des positiven Effekts geringen Ausmaßes mit der Vielzahl von negativen Effekten bei maximal erheblichem Ausmaß für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist für das IQWiG nicht belegt. **<u>Bewertung der AkdÄ</u>**	Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Die zur Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in der Endpunktkategorie Morbidität zeigen insbesondere für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol auf, weshalb in der Gesamtbetrachtung für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet wird. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-BR23) ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE ≥ 3) Neutropenie, Diarrhoe, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Untersuchungen jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG nicht zu. Die vorgelegten Daten zu Morbidität, Lebensqualität und Toxizität führen zwar zu einer Verringerung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Abemaciclib, aber aus dem in der Studie MONARCH 3 gezeigten verlängerten OS unter einer Behandlung von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol lässt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten. Die Daten aus der Studie MONARCH plus zu dem nicht verlängerten OS unter einer Therapie von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol sind noch zu unreif, um eine endgültige Bewertung abzugeben. Bei gleichem Vorteil wie in der Studie MONARCH 3 hinsichtlich des OS bei einem späteren Datenschnitt könnte der Zusatznutzen für Abemaciclib auch beträchtlich sein. Weiterhin ist in die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib einzubeziehen, dass in der Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre Nebenwirkungen seltener auftreten.	In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen und weiteren Nachteilen bezüglich der Krankheitssymptomatik überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Letrozol oder Anastrozol festgestellt. Zur Aussagesicherheit: Der Bewertung des Zusatznutzens liegen mit den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus zwei randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien zugrunde. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Aus dem vorliegenden geplanten und aktuellsten Datenschnitt vom 2. Juli 2021 (4. Interimsanalyse nach 252 Todesfällen) der Studie MONARCH 3 liegen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, welche auf einer Nachbeobachtungsdauer von ca. 6 Jahren basieren. Bezüglich des Hazard Ratio des Gesamtüberlebens ist allerdings auch zu diesem fortgeschrittenen Datenschnitt noch ein recht breites 95 %-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Konfidenzintervall auffällig, woraus sich eine Unsicherheit bei der Interpretation des Effektschätzers ergibt. Für die MONARCH plus-Studie liegt der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vor. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit mit 2,5 Jahren deutlich kürzer als in der MONARCH 3-Studie. Entsprechend beruht die Schätzung des Hazard Ratio zum Gesamtüberleben auf einer deutlich geringeren Anzahl von Ereignissen im Vergleich zur MONARCH 3-Studie. Die Daten zum Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meyer-Analyse zeigen einen Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 erst nach ca. 2,5 Jahren nach Randomisierung. In der Studie MONARCH plus deutet sich ein ähnliches Bild der Kaplan-Meyer-Kurven an. Danach ergeben sich aus der kurzen Nachbeobachtungszeit der MONARCH plus-Studie relevante Limitationen zur Aussagesicherheit für das Gesamtüberleben. Das entspricht auch der Einschätzung der medizinischen Experten im Stellungnahmeverfahren. Insgesamt resultieren dadurch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aus den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Angesichts der maßgeblichen Bedeutung des Ergebnisses zum Gesamtüberleben für die oben dargelegte Abwägungsentscheidung in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen rechtfertigen die dargelegten Unsicherheiten, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ sieht für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.	Siehe oben

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Verzenios® 50/100/150 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2023.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf (letzter Zugriff: 14. April 2023). Berlin, 2. Mai 2019.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer): https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/0B0yeY6FMFcyOecovob/content/0B0yeY6FMFcyOecovob/BAnz%20AT%2029.07.2019%20B2.pdf?inline (letzter Zugriff: 13. April 2023). Berlin, 2. Mai 2019.

4. European Medicines Agency (EMA): Verzenios® – Abemaciclib: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 14. April 2023). EMA/551438/201, Procedure No. EMEA/H/C/004302/0000. Amsterdam, 26. Juli 2018.

5. Johnston S, Martin M, Di Leo A et al.: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 2019; 5: 5.

6. Goetz MP, Okera M, Wildiers H et al.: Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. Breast Cancer Res Treat 2021; 186: 417-428.

7. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017; 35: 3638-3646.

8. Zhang QY, Sun T, Yin YM et al.: MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. Ther Adv Med Oncol 2020; 12: 1758835920963925.

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	24. April 2023
Stellungnahme zu	Abemaciclib
Stellungnahme von	*DGHO*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><td>Allgemeine Anmerkung</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung wird nach Ablauf der im ersten Verfahren zu Abemaciclib in dieser Indikation gesetzten Frist durchgeführt. Inhalt dieses Verfahrens ist die frühe Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>-</td><td>Anastrozol oder
Letrozol oder
Fulvestrant oder
ggf. Tamoxifen oder
Ribociclib + NSAI oder
Palbociclib + NSAI oder
Ribociclib + Fulvestrant oder
Abemaciclib + Fulvestrant oder
Palbociclib + Fulvestrant</td><td>beträchtlich</td><td>Beleg</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

Unsere Anmerkungen sind:

</td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Basis der frühen Nutzenbewertung bei den postmenopausalen Patientinnen ist MONARCH-3, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Abemaciclib + Letrozol/Anastrozol vs Letrozol/Anastrozol. Die zweckmäßige Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Studienplanung entsprach dem Kontrollarm von MONARCH-3 und MONARCH plus. Aktuell wäre ein Vergleich mit anderen CDK4/6-Inhibitoren sinnvoll. • Bei postmenopausalen Patientinnen führte die Kombination von Abemaciclib + Aromatasehemmer gegenüber Aromatasehemmer zur signifikanten Erhöhung der Remissionsrate, zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Hier wurde das vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren als Postprogressionstherapie im Kontrollarm möglicherweise unterschätzt. Die Nachbeobachtungszeit in MONARCH plus ist zu kurz für eine abschließende Bewertung. • Die Rate schwerer, Therapie-assoziierter Nebenwirkungen ist im Abemaciclib- viel höher als im Kontroll-Arm. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib ist Diarrhoe. Bei einem Teil der Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 handelt es sich Laborwertveränderungen. 19,5% der Patientinnen im Abemaciclib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, verglichen mit 4,0% im Kontrollarm. Mit Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind inzwischen drei CDK4/6 Inhibitoren zur Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie zugelassen. Nach längerer Verlaufsbeobachtung zeigte sich für Abemaciclib, dass die hoch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit auch zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führt. Die mit Abemaciclib assoziierte, initiale Diarrhoe erfordert ein sorgfältiges Patientenmanagement. Damit können Therapieabbrüche verhindert werden.	
2. Einleitung Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.500/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30,0%	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebsspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind Ausbreitung der Erkrankung und Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Tumorbiologie, der Erkrankung und patientenspezifischen Faktoren (Komorbidität, Allgemeinzustand, Patientenwunsch) sowie an der Vortherapie [2-4].	
3. Stand des Wissens Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20% der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die kausale Therapie wird von der Biologie der Erkrankung und patientenbezogenen Faktoren bestimmt. Eine kleine Gruppe von Patientinnen präsentiert sich mit primär metastasiertem Krankheitsbild. Bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom steht nach nationalen und internationalen Leitlinien die endokrin-basierte Therapie an erster Stelle [2-4]. Bis zur Mitte des letzten Jahrzehnts gab es wenige Fortschritte in der endokrinen Therapie des HR+, HER2- Mammakarzinoms. Eine Erweiterung der Therapieoptionen erfolgte seit 2016 durch die Kombination von antihormonell wirksamen Arzneimitteln mit CDK4/6-Inhibitoren. CDK4 und CDK6 gehören zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Die Interaktion von Cyclin mit CDK4 und CDK6 fördert über die Hyperphosphorylierung des Retinoblastom-Genproduktes den Übergang aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus. Alterationen im CyclinD-CDK4/6-Rb-Signalübertragungsweg sind häufig mit endokriner Resistenz beim HR-positivem Mammakarzinom assoziiert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Abemaciclib ist der dritte der zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren. Die Daten zur Wirksamkeit in Kombination mit Aromatasehemmer sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern in der endokrinen Erstlinientherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[4] (HR[3])	ÜLZ[5] (HR[3])
MONARCH-3 [5-6],	ER+/HER2-, Erstlinie postmenopausal	Letrozol/ Anastrozol	Letrozol/ Anastrozol + Abemaciclib	493	45,5 vs 61 p = 0,003	14,8 vs 29,0 0,53 p < 0,001	54,5 vs 67,1 0,77 p = 0,038
MONARCH plus [7]	ER+/HER2-, postmenopausal	Letrozol/ Anastrozol	Letrozol/ Anastrozol + Abemaciclib	306	36,1 vs 65,9 p < 0,0001	14,7 vs 28,3 0,48 p < 0,001	n. e. vs 40,0 0,85 n. s.

[1] N - Anzahl Patientinnen; [2] RR – Remissionsrate; [3] HR - Hazard Ratio; [4] PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; [5] ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [8] n. s. - nicht signifikant; [9] n. e. - nicht erreicht;

Abemaciclib wurde von der FDA im September 2017 und von der EMA im September 2018 zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit endokriner Therapie zugelassen worden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Abemaciclib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-4]. Allerdings gibt es in der Vielzahl der aufgeführten Optionen eine klare Priorisierung der Kombination eines Aromatasehmmers mit einem CDK4/6-Inhibitor gegenüber einer Monotherapie.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung und der Zulassung bei den postmenopausalen Patientinnen ist MONARCH-3, eine internationale, multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie bei Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Abemaciclib. Die beteiligten Zentren konnten sich für einen der beiden zugelassenen, nicht-steroidalen Aromatasehemmer entscheiden. 79,1% der Patientinnen erhielten Letrozol. Crossover war im Design nicht vorgesehen, wurde aber in der Postprogressionstherapie dokumentiert, siehe Tabelle 3. ***Tabelle 3: Postprogressionstherapie mit Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in MONARCH-3***	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Therapie</th><th>Kontrollarm</th><th>Abemaciblib-Arm</th></tr>
<tr><td>Abemaciclib</td><td>7 (5,2%)</td><td>4 (2,1%)</td></tr>
<tr><td>Palbociclib</td><td>39 (29,1%)</td><td>18 (9,5%)</td></tr>
</table>

Darüber hinaus werden im Dossier die Daten von MONARCH plus präsentiert. In diese ergänzende Studie wurden auch postmenopausale Frauen eingeschlossen, die bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren.

Basis dieses Verfahren sind die Daten des Dossiers der Interim-Analyse von MONARCH-3 vom 2. Juli 2021 sowie der Analyse von MONARCH plus vom 18. Mai 2020.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5-7].</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei postmenopausalen Patientinnen führte Abemaciclib in MONARCH-3 nach längerer Beobachtungszeit zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, allerdings wurde das</td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht. Die Daten nach der Kaplan-Meyer-Analyse zeigen eine Separation der Überlebenskurven nach 30-36 Monaten. Der Einfluss von Abemaciclib auf die Gesamtüberlebenszeit wird möglicherweise durch Switching unterschätzt. Mehr als 30% der Patientinnen im Kontrollarm erhielten einen CDK4/6-Inhibitor im Rezidiv bzw. bei Refraktärität. In MONARCH plus zeigte sich (bislang) keine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit deutlich kürzer als in MONARCH-3. Die aktuellen Kurven deuten ebenfalls eine Separation der Überlebenskurven nach 30-36 Monaten an.	
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate** Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. In beiden Studien wurde die progressionsfreie Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio zwischen 0,5 und 0,6 verlängert. Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit führt zur Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung einer Chemotherapie.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in MONARCH-3 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und des spezifischen Brustkrebs-Moduls QLQ-BR23 erhoben. Hier zeigte sich in der Analyse des pU für zwei der untersuchten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (kognitive Funktion und emotionale Funktion) ein Vorteil bei der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung im Abemaciclib-Arm. Im IQWiG-Bericht wird eine Effektmodifikation bei Patientinnen ≥65 Jahre mit Verschlechterung von Parametern der Lebensqualität identifiziert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten viel häufiger im Abemaciclib- als im Kontroll-Arm auf **68,5** vs **28,6%**. Die häufigste schwere Nebenwirkung unter Abemaciclib war Neutropenie mit 27,2%, gefolgt von Diarrhoe bei 9,8%, Anämie (8,9%) und neurologischen Symptomen (5,5%). 19,5% der Patientinnen im Abemaciclib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, verglichen mit 4,0% im Kontrollarm.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt. Fokus des Bewertungsvorschlags ist eine Art von Aufrechnung der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber den unerwünschten Ereignissen (Längeres Leben – Diarrhoe = Zusatznutzen nicht belegt). Für die patientenrelevante, umfassende Bewertung	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Morbidität, insbesondere der Ansprechrate, des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Therapie fehlt eine angemessene Methodik.	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Abemaciclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8]. ESMO-MCBS v1.1 Abemaciclib: 3	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Abemaciclib war nach Palbociclib und Ribociclib der dritte, von der EMA zugelassene CDK4/6 Inhibitor, der in Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden kann. Die Diskussion über die Wirksamkeit der CDK4/6 Inhibitoren in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte des Ansprechens der Metastasen, der Verlängerung des progressionsfreien	Zur Mortalität: Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Überlebens sowie der Gesamtüberlebensrate kann inzwischen auf der Basis von einer Serie großer, qualitativ hochwertiger, randomisierter Phase-III-Studien geführt werden, siehe Tabelle 4.	Insgesamt zeigt sich für das Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Studien eine signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben und damit ein Vorteil durch die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol. In der MONARCH 3-Studie führte Abemaciclib bei postmenopausalen Patientinnen nach längerer Beobachtungszeit zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 12,6 Monate. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsarme zeigen bis zum ca. 30. Beobachtungsmonat jeweils einen ähnlichen Verlauf; erst danach wird der Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 deutlich. In der MONARCH plus-Studie zeigt sich bislang keine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben. Die Nachbeobachtungszeit ist deutlich kürzer als in der MONARCH 3-Studie. Die zughörigen Kaplan-Meier-Kurven deuten ebenfalls eine Separation der Überlebenskurven nach ca. 30 Monaten an. „

Tabelle 4: Wirksamkeit von CDK4/6-Inhibitoren beim HR+, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3]	ÜL[4]	Nachbeo-bachtung[5]
PALOMA-1	Erstlinie	nsAI	+ Palbociclib	165	33 vs 43	0,49[6]	n. s.[7]	65
PALOMA-2	Erstlinie	nsAI	+ Palbociclib	666	35 vs 42	0,56	n. s.	90
PALOMA-3	Zweitlinie	Fulvestrant	+ Palbociclib	521	8 vs 19	0,46	0,81	73
MONA-LEESA-2	Erstlinie	Letrozol	+ Ribociclib	668	29 vs 43	0,57	0,76	79
MONALEESA-3	Erst-/Zweitlinie	Fulvestrant	+ Ribociclib	726	29 vs 41	0,593	0,67	71
MONALEE	Erstlinie	Goserelin +	+ Ribociclib	67	30 vs	0,55	0,76	59

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

SA-7		nsAI/Tam		2	41			
MONARCH -2	**Erst- /Zweitlinie**	**Fulvestrant**	**+ Abemaciclib**	**669**	**16 vs 35**	**0,553**	**n. s.**	**48**
MONARCH -3	**Erstlinie**	**nsAI**	**+ Abemaciclib**	**493**	**37 vs 50**	**0,54**	**n. s.**	**70**

[1] N - Anzahl Patientinnen; [2] RR – Remissionsrate, in %, **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [3] PFÜ – Progressionsfreies Überleben; Hazard Ratio; [4] ÜLZ - Gesamtüberleben, Hazard Ratio; [5] in Monaten; [6] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [7] n. s. - nicht signifikant;

Das Wirksamkeitsmuster der CDK4/6 Inhibitoren ist:

- Erhöhung der Remissionsrate
- Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,5 – 0,6, entsprechend fast einer Verdopplung der mittleren progressionsfreien Überlebenszeit,
- Produkt-abhängige Verlängerung der Überlebenszeit, allerdings erst nach längerer Nachbeobachtungszeit

Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind insbesondere diese Punkte zu diskutieren:

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

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der MONARCH 3-Studie trat im Interventionsarm bei 98,8 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein unerwünschtes Ereignis auf; im Vergleichsarm waren es 94,4 % der Patientinnen.

In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 99,5 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 89,9 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), sowie Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Gesamtüberlebenszeit</u> Die Gesamtüberlebenszeit wird im Median um etwa 1 Jahr verlängert. Für die Mehrzahl der Betroffenen ist das ist der höchste Wert. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit wird erst nach 30-36 Monaten evident. Entsprechend müssen die Studien über eine lange Nachbeobachtungszeit gemonitort werden. Das trifft auch auf MONARCH plus zu. <u>Nebenwirkungen</u> Bei Abemaciclib kommt neben zu den substanzklassenspezifischen Nebenwirkungen der Hämatotoxizität vor allem die Diarrhoe dazu. Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Appetitverlust und venöse Thrombembolien treten häufiger bei älteren Patientinnen auf. Hier wurden auch in Deutschland frühzeitig eine umfassende Patienteninformation und ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement eingeführt. Dies ist wichtig für die Lebensqualität der Patienten, aber auch zur Reduktion der Zahl von Therapieabbrüche. <u>Vergleich der CDK4/6-Inhibitoren</u> Ergebnisse direkt vergleichender Studien liegen nicht vor. Im indirekten Vergleich führen Abemaciclib in der Metaanalyse von zwei Studien und Ribociclib zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, für Palbociclib wurde dieser Effekt nicht gezeigt. Im indirekten Vergleich von Abemaciclib und Ribociclib gibt es Hinweise auf eine bessere Symptom-bezogene Lebensqualität unter Therapie mit Ribociclib [10].	Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol. Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Diese Effektmodifikation zeigt sich außer in den Endpunkten „globaler Gesundheitszustand“ und „soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet. *Spezifische UEs* Für die spezifischen UEs Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3),

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die endokrin-basierte Therapie mit Hinzunahme eines CDK4/6-Inhibitors ist Standard in der Therapie des HR+, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Die Wahl des Arzneimittels erfolgt individuell, wichtige Faktoren sind Komorbidität und die Erfahrung der Behandler.	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Augenerkrankungen (UEs) zeigt sich im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol. Zur Gesamtbewertung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Letrozol oder Anastrozol vor. Die Metaanalyse umfasst die

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Die zur Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in der Endpunktkategorie Morbidität zeigen insbesondere für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol auf, weshalb in der Gesamtbetrachtung für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet wird. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-BR23) ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE ≥ 3) Neutropenie, Diarrhoe, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Untersuchungen jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol. In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen und weiteren Nachteilen bezüglich der Krankheitssymptomatik überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Letrozol oder Anastrozol festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 13. Ausgabe 2017/2018. http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2022. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_26_Therapie algorithmen.pdf
3. AWMF Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL, Juli 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf
4. Cardoso F, Paluch-Shimon F, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623-1649, 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
5. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 35:3638-3646, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155
6. Johnston S, Martin M, di Leo A et al.: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 5:5, eCollection 2019, 2019. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
7. Zhang QY, Sun T, Yin YM et al.: MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. Ther Ad Med Oncol:1758835920963925, 2020. DOI: 10.1177/1758835920963925
8. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
9. Rugo HS, Harmer V, O'Shaughnessy J et al.: Quality of life with ribociclib *versus* abemaciclib as first-line treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: a matching-adjusted indirect comparison. Ther Adv Med Oncol 15: 17588359231152843, 2023. DOI: 10.1177/17588359231152843

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Abemaciclib

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 2. Mai 2023
von 10.59 Uhr bis 11.39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Lehmann

Herr Dr. Langer (entschuldigt)

Frau Dr. Korfel

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Emons

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Strahwald

Frau Dr. Gerstner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Ebsen (nicht zugeschaltet)

Frau Dr. Schulz

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

Frau Zehaczek

Frau Dr. Marx

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

Frau Dr. Chizari

Frau Dr. Wecht

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Anhörung zu Abemaciclib, Neubewertung nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März 2023. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland GmbH, Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Lehmann und Frau Dr. Korfel – Herr Dr. Langer wurde entschuldigt –, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Lüftner, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Emons, von MSD Frau Strahwald und Frau Dr. Gerstner, von Astra Frau Dr. Schulz – Herr Dr. Ebsen ist nicht zugeschaltet –, von Novartis Frau Zehaczek und Frau Dr. Marx, von Roche Frau Dr. Chizari und Frau Dr. Wecht sowie vom vfa Herr Dr. Rasch zugeschaltet. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Frau Kretschmer, dann dürfen Sie beginnen und zur Dossierbewertung, zum Wirkstoff, zum Verhältnis von Überleben und Nebenwirkungen Stellung nehmen, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Guten Morgen! Bevor ich mit der Einführung beginne, stellt sich das Team selber vor, das heute für Sie da ist und Ihre Fragen beantwortet. Zunächst übergebe ich an Frau Lehmann.

Frau Dr. Lehmann (Lilly): Mein Name ist Tanja Lehmann. Ich arbeite im Bereich Market Access als HTA-Managerin und bin für das vorliegende Dossier zu Abemaciclib verantwortlich. Ich übergebe an Frau Korfel von der Medizin.

Frau Dr. Korfel (Lilly): Guten Morgen an alle auch von meiner Seite! Mein Name ist Agnieszka Korfel. Ich bin in der Medizinischen Abteilung bei der Firma Lilly tätig. Von meiner Ausbildung her bin ich Hämatoonkologin.

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

Wir sprechen heute erneut über die Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs. Wir haben Ihnen entsprechend der Befristung die Daten für die Erstlinie postmenopausaler Patientinnen vorgelegt. Bei diesen Patientinnen handelt es sich um unheilbar kranke Frauen. Sie wurden erneut mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert, obwohl sie längere Zeit glaubten, wieder gesund zu sein. Für die Patientinnen ist das nicht nur ein emotionaler Rückschlag und damit eine sehr belastende Situation. Die Frauen sind ungefähr 60 Jahre alt. Deshalb ist zusätzliche Lebenszeit mehr als wünschenswert. Die Frauen haben Familie mit Kindern und Enkelkindern und oft auch pflegebedürftige Eltern. Sie sind berufstätig und wollen dementsprechend mehr Zeit, in der sie Dinge tun, die für sie ein normales Leben bedeuten.

Publizierte Daten aus Patientenbefragung unterstützen genau diese Annahme. Denn dort wird aufgelistet, dass an erster Stelle die zusätzlich gewonnene Lebenszeit sowie die Zeit ohne ein Fortschreiten der Erkrankung und der Erhalt der Lebensqualität stehen. Nebenwirkungen sind

für diese Patientinnen wichtig, aber haben in der Auflistung eine geringere Bedeutung. Es muss also das Ziel sein, diesen Frauen ein möglichst langes Überleben bei vergleichsweise guter Lebensqualität zu ermöglichen und ein erneutes Tumorwachstum und damit eine Chemotherapie, die als Konsequenz entstehen würde, so lange wie möglich hinauszuzögern.

Die hier für die Bewertung vorliegenden Daten aus dem aktuellen Datenschnitt der MONARCH-3-Studie und der chinesischen M-plus-Studie konnten wir in einer Metaanalyse methodisch korrekt zusammenfassen. Die Ergebnisse der Einzelstudien liegen Ihnen ebenfalls vor. Die Metaanalyse zeigt signifikante Vorteile von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zu einem Aromatasehemmer allein. Die Patientinnen leben länger. Durch den Blick in die Einzelstudien der MONARCH 3, die dem deutschen Versorgungskontext am nähesten steht, können wir das Ausmaß dieses Vorteils genauer beziffern. Es sind rund 13 Monate mehr an medianer Überlebenszeit als bei einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer allein. Zu wissen, dass die Patientinnen im Median über ein Jahr mehr an Überlebenszeit haben, ist nicht nur klinisch relevant, sondern für die Patientinnen sehr bedeutsam und erfüllt den Wunsch der Frauen nach einem Mehr an Lebenszeit.

Auch der Blick auf die Symptomskalen und die Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse schmälert diesen bedeutsamen Zusatznutzen in keiner Weise, ganz im Gegenteil. Denn durch die umfassende Betrachtung der Symptome und der Lebensqualität über den Zeitverlauf der Therapie hinweg ergibt sich ein sehr positives Bild. Indem wir die Endpunkte bis zur erstmaligen Verschlechterung und bis zur nachhaltigen Verschlechterung auswerten und bewerten, sehen wir, dass einige nachteilige Effekte nur vorübergehend auftreten, zu Beginn, und im weiteren Verlauf verschwinden. Andere Parameter lassen sich den unerwünschten Ereignissen zuordnen. Das sind zum Beispiel die Appetitlosigkeit, die Diarrhö und Fatigue. Sie treten ebenfalls nur vorübergehend auf. Auch zeigt der Blick auf den globalen Gesundheitszustand, dass keine schlechtere Lebensqualität durch Abemaciclib ausgelöst wird als mit einem Aromatasehemmer allein. Die Lebensqualität bleibt auf gleichem Niveau erhalten.

Nehmen wir für die gesamtheitliche Betrachtung über den Therapieverlauf hinweg die Effekte über den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und den für die nachhaltige Verschlechterung, dann sehen wir, dass im weiteren Verlauf der Therapie Abemaciclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer dem Aromatasehemmer allein überlegen ist. Denn wir sehen in den Bereichen Schmerz, Symptome im Brustbereich sowie kognitive und emotionale Funktion einen Vorteil. Gerade die letzten beiden Endpunkte, kognitive und emotionale Funktion, sind nach unserer Ansicht Ausdruck einer verbesserten Lebensperspektive, und der Erhalt dieser ist von den Patientinnen als wichtiger eingestuft worden als das Auftreten von Fatigue und Diarrhö.

Bei einer ausschließlichen Betrachtung der Effekte bis zur erstmaligen Verschlechterung werden wichtige Vorteile für die Patienten ausgeblendet. Nur die Betrachtung beider Endpunkte liefert die patientenrelevante und im Sinne der Patienten die umfassendere Betrachtung, was den Therapieverlauf anbetrifft. Damit ist das auch für die Nutzenbewertung wichtig.

Schauen wir auf die unerwünschten Ereignisse, so sehen wir: Es haben sich keine neuen Signale ergeben. Die, die bekannt und auch hier auffällig sind, gelten nach nunmehr viereinhalb Jahren Erfahrung in der Klinik als handhabbar. Das beherrschbare und bekannte Sicherheitsprofil rechtfertigt in keiner Weise, dass dadurch die Verlängerung des Überlebens in einer Saldierung aufgehoben wird. Wir müssen uns in Erinnerung rufen, dass in den letzten 30 Jahren keine neue medikamentöse Therapie beim metastasierten Brustkrebs auf den Markt gekommen ist, die das Überleben verlängert. Es stand die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen im Vordergrund. Erst mit der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren konnte das Überleben überzeugend verlängert werden. Dadurch hat ein Umdenken im

klinischen Alltag stattgefunden. Das verlängerte Überleben ist jetzt tatsächlich ein erreichbares Ziel bei der Behandlung.

In Summe haben wir in der Kombinationstherapie Abemaciclib plus einem Aromatasehemmer zusätzlich zu einer deutlichen Verlängerung des medianen Überlebens von einem Jahr eine vergleichbare Lebensqualität im Vergleich zur Monotherapie mit einem Aromatasehemmer zu Beginn und im weiteren Verlauf der Therapie sogar eine verbesserte Lebensqualität. Abemaciclib ist der zweite CDK4/6-Inhibitor, der in der Gruppe der Erstlinien postmenopausalen Frauen in Kombination mit einem Aromatasehemmer einen Überlebensvorteil zeigt. Ein beträchtlicher Zusatznutzen ist in Anbetracht des Schweregrads der Erkrankung und den vorliegenden positiven Effekten mehr als verdient. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen, bitte. – Herr Hastedt, GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Guten Tag! Wir haben zwei Fragen an die Kliniker. Die erste Frage richtet sich speziell an die DGHO. Sie beschreiben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme den OS-Vorteil als eine Verlängerung der Überlebenszeit, wobei das vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht worden sei. Für wie valide halten Sie das Ergebnis zum Gesamtüberleben, und können Sie uns bitte Ihre Einschätzung dazu aus der schriftlichen Stellungnahme noch etwas näher erläutern?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Einführung. Ich muss nicht mit Aromatasehemmern und CDK4/6-Inhibitoren anfangen. Das haben wir die letzten sechs Jahre, seit 2017, durchgearbeitet. Wir hatten schon darauf hingewiesen, dass hier vielleicht anders als in vielen anderen Verfahren, die wir hier haben, unsere Welten etwas unterschiedlich sind. Wir haben immer versucht, die Welt der Kliniker mit den Leitlinien und das, was Sie diskutieren, einigermaßen übereinanderzubringen. Hier hatten wir am Anfang von vornherein das große Thema, dass uns das progressionsfreie Überleben als Endpunkt zur Verfügung steht, für Sie für die Bewertung nicht. Das ist sicher ein großes Thema, weil wir gerade zu der frühen Bewertung, die wir 2017/18/19 durchgeführt haben, konstant die Hazard Ratios von ungefähr 0,5 hatten, also eine Verdoppelung der progressionsfreien Überlebenszeit. Das ist klinisch wichtig. Inzwischen sind wir in der Klinik gar nicht mehr in der Diskussion, ob wir CDK4/6-Inhibitoren einsetzen, sondern welchen wir einsetzen. Da schauen wir uns die Fragen zur Überlebenszeit sehr kritisch an. Das haben wir in unserer Stellungnahme deutlich zu machen versucht. Vielleicht etwas überraschend war, dass in den Studien zu Palbociclib diese Überlebenszeit nicht signifikant war. In der Studie MONARCH 3 gab es ein festgelegtes Signifikanzniveau, das, wenn wir die Daten richtig gelesen haben, nicht erreicht wurde. Aber in der Metaanalyse der beiden Studien, gerade von Frau Kretschmer beschrieben, zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Anders gesagt: Unser Eindruck ist, die Studien waren unterpowert, um Überlebensvorteile zu zeigen. Nur mit größeren Patientenzahlen kann man das zeigen. Das haben wir auszudrücken versucht.

Der dritte. Ribociclib zeigte in Kombination mit Letrozol diesen Überlebensvorteil. Das sind zurzeit die Daten, die wir in den Leitlinien diskutieren, ob wir davon ausgehen können, dass alle CDK4/6-Inhibitoren gleich sind oder ob es möglicherweise einen oder zwei gibt, die etwas wirksamer sind als der dritte. – Ist das ausführlich genug gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich sehe, Frau Lüftner hat den Daumen gehoben. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Ja, vielen Dank für die Erläuterung. – Ich möchte gerne eine zweite Frage anschließen. Sie hatten das eben schon angesprochen, Herr Wörmann. Wir wollten sowohl Sie von der DGHO als auch Sie von der AkdÄ bitten, die Rolle von Abemaciclib in der Versorgung im Vergleich zu den anderen CDK4/6-Inihbitoren einzuordnen. Gibt es bei

Abemaciclib weiterhin eine Zurückhaltung wegen des Problems mit den Diarrhöen, oder wird das Abemaciclib genauso häufig eingesetzt wie die anderen CDK4/6-Inhibitoren? Wird sich das durch die aktuellen Daten ändern, bzw. hat sich durch die aktuellen Daten irgendetwas geändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte beginnen, Frau Lüftner oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe keine Versorgungszahlen. Ich weiß nicht, wie die Verkaufszahlen dieser Präparate in dieser Erstsituation sind. Es überlappt sich inzwischen mit dem früheren Einsatz. Mein persönlicher Eindruck ist, dass sich die verschiedenen onkologisch/gynäkologisch-onkologisch Aktiven auf jeweils ein Präparat in den letzten Jahren eingestellt haben. Man hat sein Lieblingspräparat und kennt es perfekt. Dazu gehört zum Beispiel, dass man die Blutbildkontrollen entsprechend arrangiert, oder aber, dass man das inzwischen sehr differenzierte Diarrhö-Management in den ersten Wochen unter Abemaciclib mit dem Patienten bespricht. Nach meinem Empfinden gibt es nur relativ wenige, die mit diesem Management nicht zurechtkommen und auf einen anderen CDK4/6-Inhibitor wechseln. Das ist mein Eindruck aus den Gesprächen. Dafür habe ich keine Zahlen. – Ich weiß nicht, Diana [Lüftner], ob ihr Zahlen habt, um das zu belegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich will mich dem komplett anschließen. Es ist gesund für die Patientinnen und für den Doktor, dass man sich auf ein Präparat einnordet. Wenn ich die Zuweise aus Berlin und Brandenburg betrachte, stelle ich fest, von den gleichen Doktoren sind die Patientinnen auf das gleiche Präparat eingestellt. Ich würde es fast als sehr gut balanciert ansehen. Bei dem einen, nämlich beim Abemaciclib, haben wir den Vorteil, dass wir keine Compliance-Komplikationen haben können, weil es durchgängig genommen wird, im Gegensatz zu Ribociclib und dem Palbociclib, das ich auch nicht mehr präferiere. Das heißt, da muss die Patientin nicht aufpassen, nimmt sie drei Wochen on und eine Woche off, sondern sie nimmt das einfach durchgängig.

Gleich sind die Präparate nicht. Tatsächlich ist das Abemaciclib etwas mehr mit Diarrhöen behaftet, dafür macht es weniger Neutropenien. Kontrollieren muss man es überall gleich. Dass man Patientinnen von Abemaciclib herunternehmen muss, zum Beispiel wegen Transaminasenanstieg, was unter Ribociclib durchaus passieren kann, ist deutlich seltener. Ich glaube, dass die Kollegen das sehr schätzen. Sie müssen die Patientinnen mit dem Durchfall gegebenenfalls kontrollieren. Aber Blutentnahmen wegen Transaminasen sind nicht nötig. Es ist sehr balanciert. Die beiden sind nach klinischem Ermessen überlegen, insbesondere dem Palbociclib. Das hat Herr Wörmann schon angeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Ludwig oder Herr Professor Emons für die AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Herr Hecken, ich würde gerne an Herrn Professor Emons weiterleiten, der zu dieser Frage über ungleich mehr klinische Erfahrung verfügt.

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

Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ): Ich sehe das genauso wie die Kollegin und der Kollege von der DGHO. Im Wesentlichen wird sich jede Ärztin und jeder Arzt auf ein Präparat einschießen, womit er oder sie die besten oder meisten Erfahrungen hat. Das ist auch gut so. Ich denke, es wird noch immer zwischen den Herstellern heftig diskutiert, welches Präparat das beste ist. Das hatten wir vor einigen Jahrzehnten mit den Aromatasehemmern. Letztendlich sind die mehr oder weniger gleich geblieben. Ich sehe das hier ähnlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Emons. – Jetzt Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich möchte auf die Frage von Herrn Hastedt bezüglich OS in der Fachinformation eingehen. Ich glaube, darauf referenzieren Sie, Herr Hastedt. Es gibt keine Signifikanz. Was wir aber sehen, ist erstens die Metaanalyse und zweitens die Auswertung innerhalb des Dossiers, der Einzelstudie MONARCH 3, wo wir signifikante Effekte beim Überleben haben, fast 13 Monate, was für die Frauen wirklich bedeutsam ist. Warum das so in der Fachinformation ist, würde ich gerne an Frau Lehmann weiterleiten, wenn das für Sie okay ist, Herr Hecken. Sie hat nämlich die Details dazu.

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

Frau Dr. Lehmann (Lilly): In der Fachinformation ist von einem nicht signifikanten Ergebnis von MONARCH 3 die Rede. Das liegt daran, dass diese Daten mit einem sogenannten Alpha Spending ausgewertet wurden. Das wurde gemäß dem statistischen Analyseplan für die Studie so durchgeführt. Das heißt, das Alpha wird aufgeteilt. Dadurch erniedrigt sich gewissermaßen der p-Wert, der erreicht werden muss, um Signifikanz zu erhalten. Er lag in diesem Fall bei etwa 0,02. Das heißt, es ist ein etwas niedrigeres Signifikanzniveau. Für das Dossier haben wir ein ganz anderes Setting. Wir haben eine Metaanalyse gemacht und dort das anerkannte Signifikanzniveau von 0,05 für den p-Wert angelegt. Sowohl mit der Metaanalyse als auch mit der MONARCH-3-Studie liegen wir mit dem p-Wert darunter. Das heißt, wir haben signifikante Daten und sehen den für die Patientinnen relevanten Vorteil im Gesamtüberleben. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lehmann. – Herr Hastedt, Nachfrage?

(Herr Dr. Hastedt: Nein, im Moment keine Nachfrage, danke!)

Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Broicher von der KBV.

Herr Dr. Broicher: Danke schön. – Ich hätte eine Frage zur Studie MONARCH plus, die in China durchgeführt wurde. Könnten die Kliniker vielleicht zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext Stellung nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte, wer kann dazu etwas sagen? – Kliniker? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann nicht wirklich dazu Stellung nehmen. Das ist, was wir eben gesagt haben. Wir finden es grundsätzlich bedauerlich, dass es zu vielen dieser großen kritischen Fragen nur eine einzige Studie gibt. Das heißt, wir begrüßen, dass es eine zweite Studie gibt, die sicherstellt, dass es sich nicht um einen reinen Zufallseffekt handelt. Wir sehen, dass die Studie ähnlich durchgeführt wird, und wir sehen vor allem auch, dass in dieser Metaanalyse ein signifikanter Unterschied da war.

Noch kurz zu der Diskussion von eben. Es gab in der Studie MONARCH 3 ein präspezifiziertes Signifikanzniveau, und das ist nicht erreicht worden. Aber in der Metaanalyse kommt der Überlebensvorteil signifikant heraus. Das haben wir in unserer Stellungnahme deutlich gesagt. Ob es weitere Unterschiede gibt, kann ich so nicht weiter sagen. Das ist wahrscheinlich eine Frage an den pU.

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

Frau Dr. Korfel (Lilly): Zu der Vergleichbarkeit der beiden Studien. Es ist so, dass die Studien nicht identisch sind, was ihre Population betrifft. Es gibt gewisse Unterschiede. Der größte Unterschied ist darin zu sehen, dass die Patienten in der chinesischen Studie etwas jünger sind. Es gibt auch einen gewissen Anteil an Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Ende ihrer adjuvanten Therapie rezidiviert sind. Ansonsten sind viele Parameter vergleichbar. Wir gehen davon aus, dass die beiden Kollektive insofern vergleichbar sind, als zum Beispiel beim progressionsfreien Überleben, dem Überleben ohne ein Rezidiv, das Hazard Ratio fast genau das gleiche ist. Das heißt, die Ergebnisse, die in beiden Studien erzielt wurden, sind absolut vergleichbar. Auch die Charakteristika sind weitgehend – mit einigen Ausnahmen –

vergleichbar. Insgesamt können wir eine gute Vergleichbarkeit dieser beiden Kollektive annehmen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Korfel. – Nachfrage, Herr Broicher?

Herr Dr. Broicher: Wir haben für das Gesamtüberleben in der MONARCH 3 eine kürzere Beobachtungszeit. Planen Sie, noch weitere Analysen durchzuführen? Es wurde beschrieben, dass das schon die finale Analyse sei. Aber vielleicht werten Sie trotzdem noch etwas aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lehmann, bitte.

Frau Dr. Lehmann (Lilly): Ich nehme an, Sie sprachen von der MONARCH-plus-Studie.

(Herr Dr. Broicher: Ja, Verzeihung!)

Es war der finale Datenschnitt, den wir im Dossier dargestellt haben. Es gibt keinen weiteren Datenschnitt; denn nach diesem Datenschnitt war ein Crossover vom Placeobarm in den Abemaciclib-Arm erlaubt. Das heißt, man kann dann keine vergleichenden Analysen mehr durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Erledigt, Herr Broicher? – Sie nicken. Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte erklären, weil das im Eingangsstatement vom pharmazeutischen Hersteller aufgegriffen wurde, warum wir in dieser Datensituation für die Patient Reported Outcomes nur die erstmalige Verschlechterung heranziehen konnten. Wir haben vor längerer Zeit ausführlich beschrieben – es hat auch Eingang in unser Methodenpapier gefunden –, dass wir ein Problem bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern sehen, wie wir sie hier haben, das heißt im Median im Interventionsarm 18 Monate gegenüber 13 bzw. in der anderen Studie 11 Monaten im Vergleichsarm, dass wir in dieser Datensituation Analysen, die eine dauerhafte Veränderung oder, auch wenn man sie umbenennt, nachhaltige Veränderung nicht heranziehen können, weil sie per se verzerrt sind. Das heißt, für den länger beobachteten Arm, was wie hier in der Regel der Interventionsarm ist, ist es deutlich schwieriger, ein Ereignis einer dauerhaften Verschlechterung zu erreichen. Diese Verzerrung ist ein Problem, auch wenn wir inhaltlich völlig verstehen, Aussagen dazu zu machen, ob eine Verschlechterung wirklich nachhaltig ist und nicht nur erstmalig. Das einfach zur Erklärung. Wir haben das letzte Woche bei der Erörterung zum Methodenpapier mit allen Beteiligten ausführlich diskutiert. Die Lösung für dieses Problem wäre natürlich, dass man die Beobachtung der Patient Reported Outcomes nicht an den Progress koppelt, sondern dass man auch über den Progress hinaus beobachtet, zum Beispiel in dieser Situation drei oder vier Jahre nach Studienbeginn, und damit vergleichbare Beobachtungsdauern in beiden Armen erreicht und dann die Möglichkeit hätte, ganz andere Analysen zu fahren. Das wäre der Lösungsvorschlag von unserer Seite. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Der Lösungsvorschlag war für mich spannend, weil ich mir mit Blick auf Ihre Dossierbewertung die Frage gestellt hatte, welche Operationalisierungen in einer solchen Datensituation sinnvollerweise herangezogen, interpretiert werden sollten, um auch langfristige Veränderungen adäquat abbilden zu können. Das haben Sie gerade gesagt. – Frau Kretschmer, Sie haben sich dazu gemeldet.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Wir haben die Diskussion zur erstmaligen nachhaltigen Verschlechterung schon im Zuge von Abemaciclib geführt. Das Problem, Frau Preukschat, ist auch: Die Frauen sind nach einem Progress vermutlich auf einer Chemo. Dann haben wir wieder das Problem mit einer unterschiedlichen Therapie. Für mich stellt sich das, als kein methodischer Spezialist, genauso schwierig dar. Insgesamt muss man, finde ich, den gesamten Therapieverlauf betrachten. Die beste Information, die beste Evidenz, die wir dafür haben, ist die Verwertung von erstmaliger nachhaltiger Verschlechterung. Dann sehe ich das gesamte Spektrum: Was bedeutet die Behandlung für die Patientin? Zu Beginn, wie bereits gesagt, haben wir einige transiente Effekte, die den unerwünschten Ereignissen zuzuordnen

sind. Die sind bekannt. Das ist nicht wegzudiskutieren, es ist so. Das gehört zu den unerwünschten Ereignissen, ist handhabbar, behandelbar. Die sind für die Patienten, wie sie selber sagen, nicht die Top-Top, stehen nicht auf der Wunschkategorie ganz oben.

Im weiteren Verlauf sehen wir in den Gesundheitsskalen positive Effekte. Wir haben emotionale, kognitive Vorteile, wir haben weniger Schmerz. Für uns stellt sich das so dar: Zu Beginn sind die Aromatasehemmer alleine und die Kombinationstherapie gleich, im weiteren Verlauf überwiegen die Parameter, die in den Symptomskalen Gesundheitsqualität, Lebensqualität besser da sind. Für uns ist der Unterschied der Nachbeobachtungszeit der Therapie geschuldet. Wenn die Frauen länger leben und die unter Aromatasehemmern früher einen Progress zeigen, haben wir das Problem, das sich meiner Meinung nach nicht auflösen lässt.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich verstehe sehr wohl die methodische Idee, nach drei bis vier Jahren, ausgehend von einer Baseline-Randomisierung, einen Patient Reported Outcome machen zu wollen. Die Studie ist einige Jahre alt. Vom damaligen Zeitpunkt wäre das mit Einschränkungen vielleicht zielführend gewesen. Aber in die Zukunft projiziert – Sie sprechen von einem Methodenansatz, den Sie letzte Woche besprochen haben – muss man sagen: Innerhalb des Zeitraums von drei bis vier Jahren haben wir eine unglaubliche Heterogenität der Behandlungen innerhalb der Patienten. Das sind optionale endokrine Therapien, mono wie kombi, verschiedene Chemotherapien, mono wie kombi, und vor allen Dingen jetzt auch ADCs, also Antikörperwirkstoffkonjugate, bei HER2-low innerhalb dieser Population. Mir scheint das aus der klinischen Perspektive als nicht mehr auswertbar.

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

Frau Dr. Preukschat: Gerne würde ich dazu kurz Stellung nehmen. Was man jetzt heraushört, ist die Diskussion, welchen Estimand man für die Nutzenbewertung betrachtet. Wir wollen gerne den sogenannten Treatment Policy Estimand betrachten. Das heißt, uns interessiert genau die Therapiestrategie in Gänze. Wir glauben, dass diese Daten für die Patienten diejenigen sind, die wichtig und interessant sind. Das heißt: Habe ich langfristig mit derjenigen Therapiestrategie tatsächlich einen Vorteil hinsichtlich Lebensqualität und Symptomatik?

Noch einmal zu Ihrer Ausführung, Frau Kretschmer. Die Vorteile, die Sie aufgeführt haben, die sich in Ihrer Auswertung zur nachhaltigen Verschlechterung zeigen, sind ganz eindeutig aus unserer Sicht nicht interpretierbar. Die Verschlechterung um 15 Prozent ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus ist im Interventionsarm schlechter zu erreichen. Die Wahrscheinlichkeit ist aufgrund der längeren Beobachtung höher, dass zu irgendeinem Zeitpunkt eine kurzfristige Verbesserung eintritt. Das heißt, diese Vorteile sind aus unserer Sicht nicht interpretierbar, nicht aussagekräftig und für die Nutzenbewertung nicht heranziehbar. – Danke schön.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich verstehe das, was Sie sagen; das ist jetzt an das IQWiG gerichtet. Es ist mehr als wünschenswert, dass man Therapiesequenzen mit Quality of Life assoziiert. Aber das ist die Aufgabe von Registern. Denn nur im Rahmen von Registern werden Sie eine Fallzahl erreichen, mit der man die einzelnen Arme überhaupt bewerten kann. Das kann man nach meinem Ermessen nicht als Aufgabe an eine randomisierte klinische Studie stellen, die in den einzelnen Therapiesequenzen oder pro Arm, wie man es auch benennen mag, zu klein ist. Da würden Sie nach meinem Ermessen keinen Unterschied an Effekten sehen, selbst wenn es ihn gibt, weil die Fallzahl innerhalb einer randomisierten Studie zu klein wird. Das ist die Aufgabe von Registern von mehreren Tausend Patientinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Lüftner. – Frau Korfel für den pU.

Frau Dr. Korfel (Lilly): Ich möchte zu der Betrachtung „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ vs. „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ etwas sagen. Wir haben tatsächlich bei einigen Nebenwirkungen vor allem Nachteile in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Aber wir haben keinen einzigen Aspekt, der negativ ist bzw. wo wir eine schnellere Verschlechterung haben bei der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung, sogar weiter: Wir haben einige Aspekte, wo die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung bei Abemaciclib besser ist, und zwar bei wichtigen Aspekten wie zum Beispiel kognitive Funktion, allgemeiner Gesundheitszustand. Man darf nicht vergessen, das alles ist grob betrachtet zumindest Erhaltung der Lebensqualität. Nicht zu vergessen ist auch: Vor all dem steht eine beträchtliche Lebensverlängerung. Das sollte man bei der Betrachtung der Nebenwirkungen nicht vergessen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Korfel. – Herr Broicher, KBV.

Herr Dr. Broicher: Ich habe eine Frage zum finalen Datenschnitt der MONARCH-3-Studie an den pU. Können Sie grob abschätzen, wann das passieren wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Es kommt noch ein Datenschnitt im Verlauf dieses Jahres, aber es ist nicht zu erwarten, dass noch Unterschiede auftreten. Wir haben schon signifikante Effekte beim OS. Das ist dann der final Finale. Danach ist Schluss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Hinweise? – Herr Broicher.

Herr Dr. Broicher: Ich hätte noch eine Frage zur Diarrhö. Die wurde bei den Analysen sowohl bei der Morbidität als auch bei den Nebenwirkungen erfasst bzw. aufgeführt. Könnten die Kliniker oder auch der pU Stellung dazu nehmen, ob es sich primär um eine Nebenwirkung handelt oder ob es ein Symptom der Erkrankung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist eine sehr charmante Frage. Es ist eine klare Nebenwirkung. Außerhalb von sehr seltenen intestinalen Befällen haben die Patientinnen bei Luminal-B oder beim lobulären Mammakarzinom üblicherweise keinen Durchfall. Das ist eine Nebenwirkung der Therapie, ganz klar.

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

Frau Dr. Korfel (Lilly): Es ist ganz klar eine Nebenwirkung. Ich würde gerne ein bisschen mehr dazu sagen. Die Nebenwirkung tritt vor allem am Anfang auf. Sie ist mit den Maßnahmen, die in der Klinik inzwischen sehr gut bekannt sind, einwandfrei zu beherrschen. Hinzu kommt, dass es vor allem leichtgradige Diarrhöen sind, Grad 1 und 2. Grad 3 ist selten, und Grad 4 haben wir überhaupt nicht. Ganz wichtig zu betonen ist: Bei dem Ganzen geht die Lebensqualität nicht verloren. Bei dem Ganzen haben wir eine Überlebensverlängerung von über einem Jahr. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Frau Kretschmer, wenn Sie möchten, dürfen Sie jetzt kurz zusammenfassen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das mache ich gerne, vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Die Diskussion zu den Erstlinien bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Aromatase-hemmer, die wir hier haben, zeigen, dass über Abemaciclib tatsächlich deutliche Vorteile für die Patientinnen bestehen. Wenn wir die Publikationen zu den Patientenwünschen und Patientenbefragungen hinzunehmen, treffen wir genau das, was den Frauen wichtig ist, nämlich eine verlängerte Überlebenszeit, und das bei einer mindestens vergleichbaren Lebensqualität. Hier muss man einfach betrachten: Schaut man sich das methodisch an, oder schaut man sich das bezogen auf die Qualität für die zu behandelnden Patientinnen bei einer

zu Beginn vergleichbaren Lebensqualität und im weiteren Verlauf in einigen Aspekten mit tatsächlichen Vorteilen für die Patientinnen an?

Die unerwünschten Ereignisse sind bekannt. Die Diarrhö kam in der Diskussion häufiger vor. Wie die Diarrhöen, die transient zu Beginn auftreten, zu behandeln sind, etwa mit Loperamid, ist in den Leitlinien gut dargelegt. Was ich von unseren Kollegen höre oder was hier von der DGHO geäußert wurde, ist: Es ist bekannt. Die Kliniker wählen die Patientinnen vielleicht schon im Gespräch so aus, wie sie damit umgehen können. Die unerwünschten Ereignisse sind da, sie sind handhabbar und spielen in der Wahrnehmung der Patientinnen in der Behandlung eine nachrangige Rolle.

Was wäre die Alternative? Chemotherapie wäre das Nächste, was ansteht, wenn nicht mit CDK4/6, in diesem Fall mit Abemaciclib, behandelt würde. Diese Diskussion brauchen wir hier nicht aufzumachen. Somit steht am Ende für Abemaciclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer für uns ganz eindeutig der deutliche Überlebensvorteil von über einem Jahr bei einer vergleichbaren bis besseren Lebensqualität und handhabbaren Nebenwirkungen unter dem Strich. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Kretschmer! Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben, auch an diejenigen, die Fragen gestellt haben! Wir werden das selbstverständlich diskutieren. Ich verabschiede mich von allen, die uns jetzt verlassen.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:39 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2021-B-336z Abemaciclib

Stand: September 2021

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

Abemaciclib **[zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs]**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: • Operative Resektion • Strahlentherapie • Ovariektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** • Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019 und 3. September 2020 • Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019 • Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019 • Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020 • Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020 • Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	<u>zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex®	• Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. • Metastasierendes Mammakarzinom.
Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	Faslodex ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: • die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder • mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. -in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben
Aromataseinhibitoren (nicht-steroidal):	
Anastrozol L02BG03 Arimidex®	Arimidex® ist angezeigt für die: • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	• Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol L02BG04 Femara®	• Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vor-heriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. • Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.
Aromataseinhibitoren (steroidal):	
Exemestan L02BG06 Aromasin®	• adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. • Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gestagene:	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat®	Megestat® ist angezeigt: • zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rekurrente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal®	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: • metastasierendes Mammakarzinom • […].

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:	
Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn®	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Everolimus L01XE10 Afinitor®	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Palbociclib L01XE33 IBRANCE®	IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: • in Kombination mit einem Aromatasehemmer • in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Ribociclib L01XE42 Kisqali®	Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Abemaciclib L01XE50 Verzenios®	Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

PIK3-Inhibitor:	
Alpelisib L01XX65 Piqray®	Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-336-z (Abemaciclib)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Indikation

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

2 Systematische Recherche

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

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

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. August 2020 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Anwendungsgebiet

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [5].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2020 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)) Vom 20. August 2020.

Anwendungsgebiet

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

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

Hinweis:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [9].

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

Gültig bis: Patientengruppe a1) 31. Dezember 2022

Anwendungsgebiet

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2021 [6].

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

Anwendungsgebiet

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

b2) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [10].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf) Vom 22. März 2019

Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Palbociclib enthaltenen Feststellungen in der Fassung des Beschlusses vom 18. Mai 2017 bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppen b1 und b2 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

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

„1. Beschluss vom: 18. Mai 2017 In Kraft getreten am: 18. Mai 2017 BAnz AT 16.06.2017 B2 2. Beschluss vom: 20. September 2018 In Kraft getreten am: 20. September 2018 BAnz AT 25.10.2018 B3 3. Beschluss vom: 22. März 2019 In Kraft getreten am: 22. März 2019 BAnz AT TT.MM.JJJJ Bx“

Anwendungsgebiet

2. Den Feststellungen unter „Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 09. November 2016):“ werden folgende Feststellungen angefügt:

„Hinweis: Der Beschluss vom 22. März 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des

Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: b1) Postmenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist und b2) Prä-/ perimenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist.“

3. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu den Patientenpopulationen „b1)“ und „b2)“ werden wie folgt gefasst:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

„b1) Postmenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen

  oder
- Anastrozol

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

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

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligenZulassung.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan,

Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zheng J et al., 2020 [26].

Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This meta-analysis aimed to assess the efficacy and safety of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET) in hormonal receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC).

Methodik

Population:

- adults with HR+, HER2- advanced breast cancer

Intervention:

- CDK 4/6 inhibitors plus ET

Komparator:

- single-agent ET

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov., ASCO, ESMO and AACR databases from inception to October 10, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration and PRISMA recommendations

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs with 5043 women

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristic of nine included trials.

Study	Year	Phase	Histology	region	Regimen	Dose	Patients	Median age (year)	Treatment strategy for ABC
PALOMA-1 NCT00721409	2017	II	Postmenopausal women; ER +/HER2-ABC	International	Palbociclib + Letrozole vs Letrozole	Palbociclib 125mg daily, 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	165 (84/81)	63 64	First-line therapy
PALOMA-2 NCT01740427	2018	III	Postmenopausal women; ER +/HER2-ABC	International	Palbociclib + Letrozole vs Placebo+ Letrozole	Palbociclib 125mg daily, 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	666 (444/ 222)	62 61	First-line therapy
PALOMA-3 NCT01942135	2018	III	Women; HR +/HER2- ABC	International	Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Palbociclib 125mg daily 3 weeks on/ 1 week off; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	521 (347/ 174)	57 56	First-line or Subsequent-line ET; ≤1 line CT
MONALEESA-2 NCT01958021	2019	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Ribociclib+ Letrozole vs Placebo+ Letrozole	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	668 (334/ 334)	62 63	First-line therapy
MONALEESA-3 NCT02422615	2018	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Ribociclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	726 (484/ 242)	63 63	First-line or Second-line ET; no CT
MONALEESA-7 NCT02278120	2019	III	Pre- or peri-menopausal Women; HR+/HER2- ABC	International	Ribociclib+ TAM/ NSAI + Goserelin vs Placebo + TAM/ NSAI + Goserelin	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; 20mg qd; TAM 20mg qd OR LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd; Goserelin 3.6mg q4w	672 (335/ 337)	43 45	First-line ET; ≤1 line CT
MONARCH-2 NCT02107703	2019	III	Women; HR +/HER2- ABC	International	Abemaciclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Abemaciclib 150mg bid; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	669 (446/ 223)	59 62	First-line or Second-line ET; no CT
MONARCH-3 NCT02246621	2019	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Abemaciclib+ NSAI vs Placebo+ NSAI	Abemaciclib 150mg bid; LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd;	493 (328/ 165)	63 63	First-line therapy
MONARCH plus NCT02763566	2019	III	Postmenopausal women; HR+/HER2-ABC	International	Abemaciclib+ NSAI vs Placebo+ NSAI Abemaciclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Abemaciclib 150mg bid; LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	463 (207/99) (104/53)	- -	First-line therapy/ subsequent-line ET ≤1 line CT

ER+: Estrogen receptor positive; HR+: Hormonal receptor-positive; HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2-negative; ABC: Advanced breast cancer; NSAI: Nonsteroidal aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole); ET: endocrine therapy; CT: chemotherapy; LTZ: Letrozole; TAM: tamoxifen; NR: Not reached.

Qualität der Studien:

- all trials were at low risk of selection bias (random sequence generation and allocation concealment). Except for one trial was open-label trials, other RCTs were double-blind trials with low risk of performance bias. Most of the included randomized trials had a low risk of detection bias, reporting bias, and other bias. Eight of nine trials were at high risk of attrition bias because of more than 50% discontinued patients after randomization and receiving at least one dose of allocated intervention. However, objective progression or relapse caused approximately 50–80% of patients withdrew from the included RCTs. Such patients received other subsequent treatment with continuous follow-up. Therefore, the included studies had a low risk of incomplete outcome data. Indeed, the high attrition bias in the present study did not influence the result of this meta-analysis

Studienergebnisse:

- Compared with ET alone, CDK 4/6 inhibitors and ET combination improved in PFS (hazard ratio (HR) 0.54, 95% confidence interval (CI) 0.50–0.59, p< 0.00001) and OS (HR 0.77, 95% CI 0.69– 0.85, p< 0.00001), regardless of
  - ET strategies (HR 0.54, 95% CI 0.50–0.59 in PFS; HR 0.77, 95% CI 0.69–0.85 in OS),
  - treatment line of advanced disease (HR 0.52, 95% CI 0.46– 0.59 in PFS; HR 0.75, 95% CI 0.66–0.85 in OS) and
  - menopausal status (HR 0.54, 95% CI 0.50–0.58 in PFS; HR 0.76, 95% CI 0.68–0.84 in OS).

- Higher risk of grade 3/4 AEs (RR 2.66, 95% CI 2.44–2.90, p< 0.00001) were observed in the combination group than in the ET group.

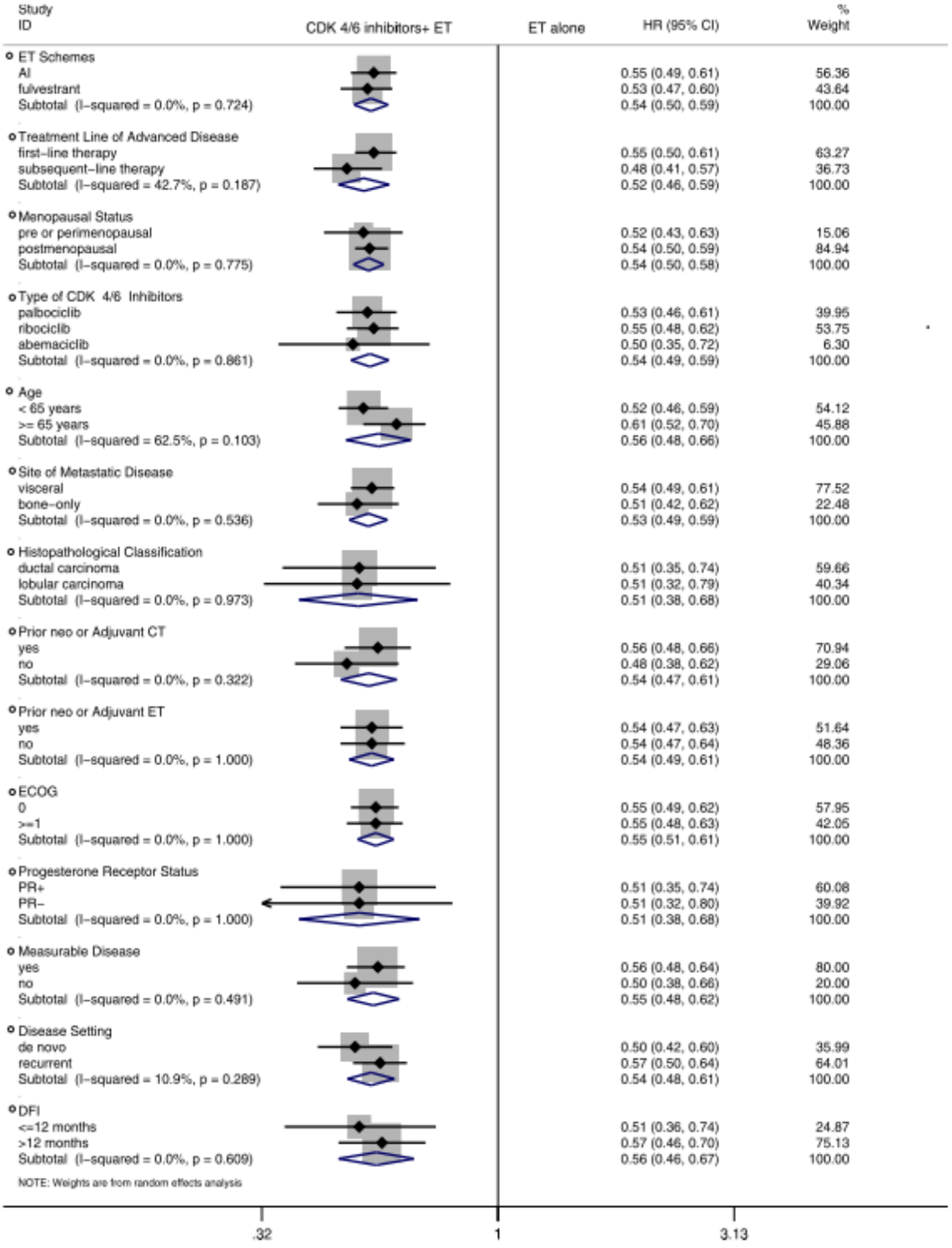


Fig 4. Forest plot of hazard ratio for progression-free survival (PFS) by subgroup analysis in CDK 4/6 inhibitors plus endocrine combination therapy and endocrine monotherapy. ET: endocrine therapy; AI: aromatase inhibitors; CT: chemotherapy; PR: progesterone receptor; DFI: disease-free interval.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combination therapy with CDK 4/6 inhibitors and ET prolongs survival in HR+/ HER2- ABC. This combination is a better therapeutic strategy than endocrine monotherapy in HR +/HER2- ABC, regardless of treatment line, menopausal status and other individual characteristics.

Xu L et al., 2018 [24].

A comparison of fulvestrant plus a targeted agent with fulvestrant alone in hormone receptor-positive advanced breast cancer that progressed on prior endocrine therapy: a meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of fulvestrant combined with a targeted agent compared with fulvestrant monotherapy in those hormone receptor-positive MBC patients progressed on prior endocrine therapy.

Methodik

Population:

- patients with hormone receptor-positive MBC progressed on previous endocrine therapy

Intervention:

- fulvestrant single agent

Komparator:

- fulvestrant plus targeted agents

Endpunkte:

- PFS, OS, overall response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- From January 1, 1990 to December 10, 2017 from the PubMed, Cochrane library, and Embase. The ClinicalTrials.gov network

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies were included with 3,910-hour positive MBC patients progressed on prior endocrine therapy

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of 13 trials eligible for meta-analysis

Author	Year	Phase	Regimens	Dose of FUL	Pathways inhibited	Targeted agents	Jadad score
Sledge GW[14]	2017	III	FUL + abemaciclib/FUL	500 mg	CDK4/6	Abemaciclib	3
Zaman K[15]	2015	II	FUL + selumetinib/FUL	500 mg	MEK1/2	Selumetinib	3
Adelson K[23]	2016	II	FUL + bortezomib/FUL	500 mg	Proteasome	Bortezomib	3
Cristofanilli M[12]	2016	III	FUL + palbociclib/FUL	500 mg	CDK4/6	Palbociclib	3
Hyams DM[24]	2013	II	FUL + cediranib/FUL	250 mg	VEGF	Cediranib	3
Burstein HJ[16]	2014	III	FUL + lapatinib/FUL	250 mg	HER1, HER2	Lapatinib	3
Clemons MJ[17]	2014	II	FUL + vande/FUL	500 mg	VEGF, EGFR	Vandetanib	3
Musolino A[25]	2017	II	FUL + dovitinib/FUL	500 mg	FGFR	Dovitinib	3
Baselga J[13]	2017	III	FUL + buparlisib/FUL	500 mg	PI3K	Buparlisib	3
Kornblum NS[26]	2016	II	FUL + everolimus/FUL	500 mg	mTOR	Everolimus	3
Krop IE[27]	2016	II	FUL + pictilisib/FUL	500 mg	PI3K	Pictilisib	3
Di Leo A[28]	2017	III	FUL + buparlisib/FUL	500 mg	PI3K	Buparlisib	3
Robertson JF[29]	2013	II	FUL + ganitinib/FUL	500 mg	IGF-1/IGF-2	Ganitumab	3

Abbreviations: CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6; FUL, fulvestrant; HER1, human epidermal growth factor receptor 1; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

Qualität der Studien:

- All studies had a Jadad score of 3.

Studienergebnisse:

Table 2 Patients characteristics and outcomes in this meta-analysis

Author	No of patients	Postmenopausal status (%)	HER2 status	ORR (doublet agents vs single agent)	Median PFS (months, doublet agents vs single agent)	Median OS (months, doublet agents vs single agent)
Sledge GW[14]	669	83	–	35% vs 16%	16.4 vs 9.3	–
Zaman K[15]	42	100	–	5% vs 15%	3.7 vs 5.6	22.9 vs 19.4
Adelson K[23]	116	100	–	–	2.73 vs 2.69	–
Cristofanilli M[12]	521	79	–	19% vs 9%	9.5 vs 4.6	–
Hyams DM[24]	62	100	NA	22% vs 8%	7.4 vs 3.7	–
Burstein HJ[16]	291	100	±18%	20% vs 9%	4.7 vs 3.8	30 vs 26.4
Clemons MJ[17]	129	100	±5%	0% vs 7%	5.8 vs 4.8	31 vs –
Musolino A[25]	97	100	–	28% vs 10%	5.5 vs 5.5	–
Baselga J[13]	1,147	100	–	12% vs 8%	6.9 vs 5.0	–
Kornblum NS[26]	130	100	–	–	10.4 vs 5.1	–
Krop IE[27]	168	100	–	8% vs 6%	6.6 vs 5.1	–
Di Leo A[28]	432	100	–	8% vs 2%	3.9 vs 1.8	–
Robertson JF[29]	156	100	±7%	–	3.7 vs 5.4	–

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; NA, not available.

- Improvements of doublet-agents group were proven in terms of PFS (HR 0.73, 95% CI =0.63–0.86, P=0.000) and ORR (RR 2.07, 95% CI =1.67–2.58, P=0.000).
- Further subgroup analysis also demonstrated that fulvestrant in combination with a cyclin-dependent kinase (CDK4/6) inhibitor or a PI3K/mTOR inhibitor was associated with a superior efficacy (RR 2.72, 95% CI =1.93–3.83, P=0.000 and RR 1.60, 95% CI =1.15–2.23, P=0.005, respectively).
- The efficacy was comparable between the other combination strategies and fulvestrant alone. With respect to the adverse effects, adding a targeted agent to fulvestrant also produced more frequent grade 3/4 toxicities (RR 3.86, 95% CI =2.66–5.61, P=0.000).

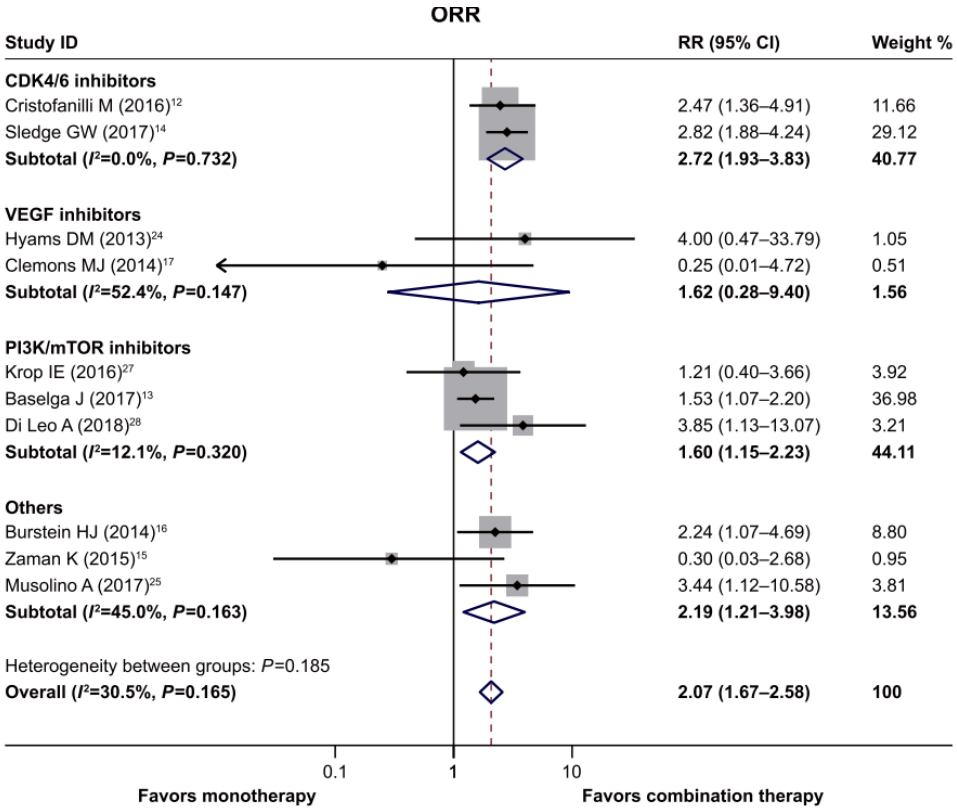


Figure 3 The pooled risk ratio (RR) and 95% CI for overall response rate.
Abbreviations: ORR, overall response rate; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6.

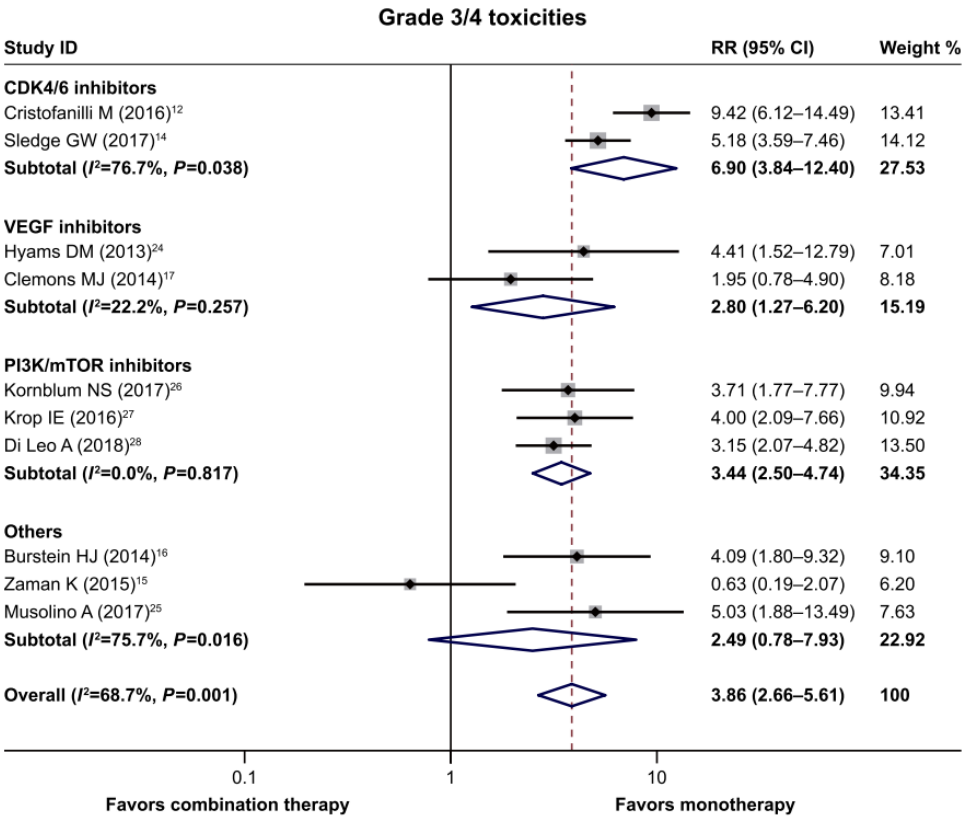


Figure 4 Forest plot of relative risk of treatment induced grade 3/4 toxicities.
Note: Weights are from random effects analysis.
Abbreviations: RR, risk ratio; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we validated the combination of a targeted agent with fulvestrant was associated with a superior benefit and more frequent AEs when compared with fulvestrant alone. This warrants that further studies focus on identification of those patients who will derive benefits from the combination strategy to aid treatment decisions.

Kommentare zum Review

- Einige Wirkstoffe (vgl. oben – Charakteristika der Population) in Deutschland nicht zugelassen

---

Zhang T et al., 2018 [25].

Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis.

Fragestellung

a network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to indirectly compare the efficacy of different targeted agents with fulvestrant for patients with hormone-receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor type 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) following progression on prior endocrine therapy.

Methodik

Population:

- HR+/HER2– women with ABC who have progressed or recurrence after previous endocrine therapy or targeted therapy.

Intervention/Komparator:

- fulvestrant plus any of the following treatments: palbociclib, abemaciclib, buparlisib, dovitinib, ribociclib, vandetanib, and everolimus, pictilisib, bortezomib, selumetinib, and placebo

Endpunkte:

- PFS and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library databases from inception to June 5, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration’s tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 11 studies, including 4,178 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the 11 studies included in the network meta-analysis

Study (year)	Trial	Pathway inhibited	Disease stage	Intervention arm	Age (years)[a]	Sample size	Postmenopausal status (%)	HR+ status (%)	PET	ECOG PS (%) (0/1)	Median PFS (months)	Outcomes
Sledge et al (2017)[23]	MONARCH 2	CDK4/6	ABC	Abemaciclib + fulv Placebo + fulv	59 (32–91) 62 (32–87)	446 223	83.2% 80.7%	ER+: 100% PR+: 76.0% ER+: 100% PR+: 76.7%	AI	59.2/39.5 61.0/39.0	16.4 9.3	PFS/ORR
Musolino et al (2017)[27]	—	FGFR	LABC /MBC	Dovitinib + fulv Placebo + fulv	63 (44–82) 63 (38–82)	47 50	NR	ER+ and/or PR+: 100%	Tam and/ or AI	59.6/38.8 56.0/40.0	5.5	PFS/ORR
Kornblum et al (2018)[31]	PrECOG 0102	mTOR	MBC	Everolimus + fulv Placebo + fulv	61 (35–92)	66 65	NR	ER+ and/or PR+: 100%	AI	61/39 58/42	19.3	PFS/ORR
Baselga et al (2017)[25]	BELLE-2	PI3K	LABC /MBC/	Buparlisib + fulv Placebo + fulv	62 (55–69) 61 (54–68)	576 571	NR	ER+ and/or PR+: 100%	AI	58.0/40.0 60.0/37.0	6.9 5.0	PFS/ORR
Krop et al (2016)[28]	FERGI	PI3K–mTOR	LABC /MBC	Pictilisib + fulv Placebo + fulv	60 (36–90) 63 (40–82)	89 79	NR	ER+: 100% PR+: 65% ER+: 100% PR+: 73%	AI	NR	6.6 5.1	PFS/ORR
Cristofanilli et al (2016)[15]	PALOMA-3	CDK4/6	MBC	Palbociclib + fulv Placebo + fulv	57 (30–88) 56 (29–80)	347 174	79% 79%	ER+ and PR+: 43% ER+ and PR+: 40%	AI	59.0/41.0 67.0/33.0	9.5 4.6	PFS/ORR
Clemons et al (2014)[29]	OCOG ZAMBONEY	VEGF	MBC	Vandetanib + fulv Placebo + fulv	61.6 57.7	61 68	NR	ER+: 92% PR+: 77% ER+: 94% PR+: 69%	Tam and/ or AI	54.0/44.0 53.0/40.0	5.8 4.8	PFS
Adelson et al (2016)[30]	New York Cancer Consortium	—	LABC /MBC	Bortezomib + fulv Fulv	59 (31–80) 57 (31–83)	57 59	NR	ER+: 100% ER+: 100%	PET	65/33 64/34	2.73 2.69	PFS
Di Leo et al (2017)[24]	BELLE-3	PI3K	LABC /MBC	Buparlisib + fulv Placebo + fulv	60 (54–68) 62 (55–69)	289 143	NR	NR	PET	60/39 64/34	8.3 12.0	PFS/ORR
Slamon et al (2018)[22]	MONALEESA-3	CDK4/6	ABC	Ribociclib+ fulv Placebo + fulv	63 (31–89) 63 (34–86)	484 242	NR	ER+: 99.4% PR+: 72.9% ER+: 99.6% PR+: 69.0%	Tam and/ or AI	64.0/35.7 65.3/34.3	20.3 12.8	PFS
Zaman et al (2015)[26]	SAKK 21/08	SAKK 21/08	ABC	Selumetinib + fulv Placebo + fulv	66 (40–79) 69 (46–79)	22 20	NR	ER and/or PR ≥10%	Tam and/ or AI	73 65	3.7 5.6	PFS/ORR

Note: [a]Age data presented as median (range) or mean.
Abbreviations: ABC, advanced breast cancer; AI, aromatase inhibitor; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ER+, estrogen-receptor positive; FGFR, fibroblast growth factor receptor; fulv, fulvestrant; LABC, locally advanced breast cancer; MBC, metastatic breast cancer; NR, not reported; ORR, objective response rate; PET, prior endocrine therapy; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PFS, progression-free survival; PR+, progesterone-receptor positive; Tam, tamoxifen.

Qualität der Studien:

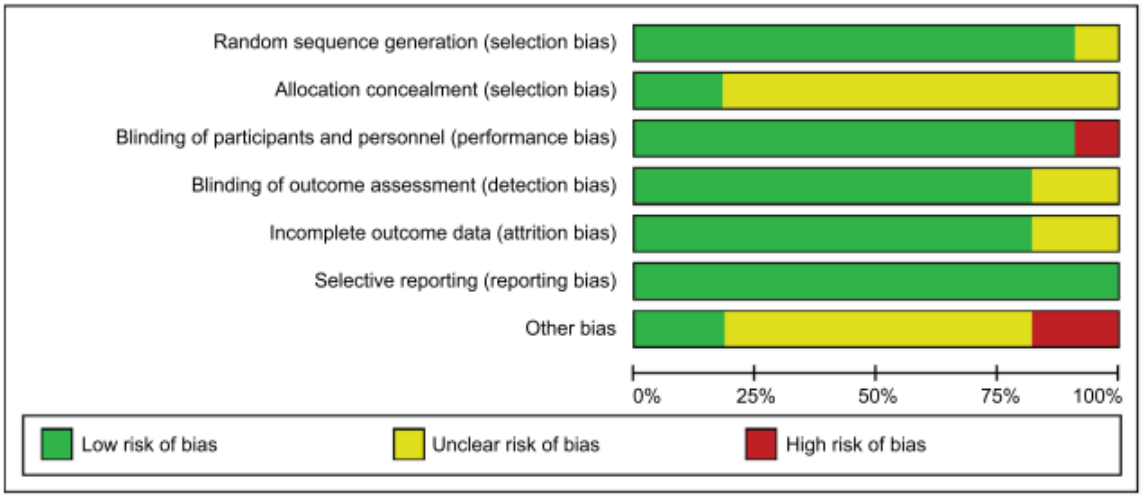


Figure 2 Cochrane risk of bias tool assessment (green: low risk of bias; red: high risk of bias; and yellow: unclear risk of bias).

Studienergebnisse:

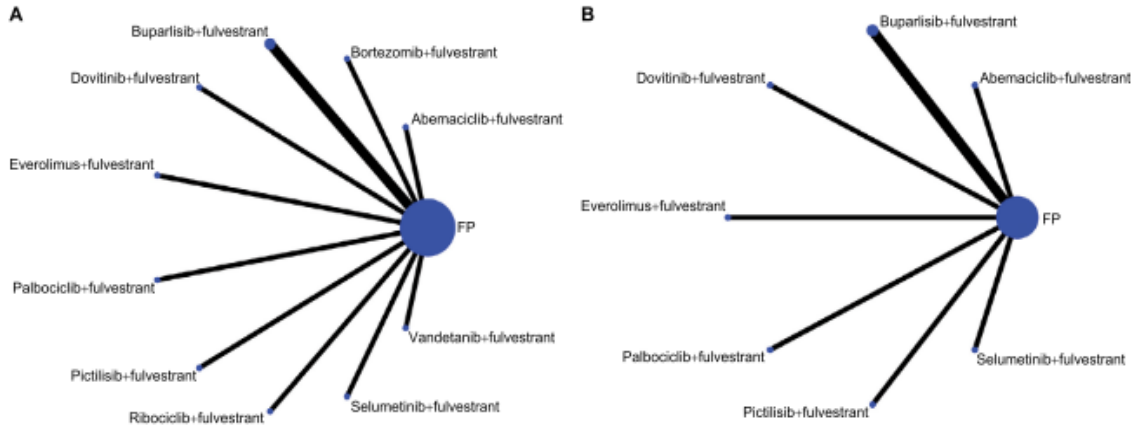


Figure 3 Network of eligible comparisons for network meta-analysis for PFS (**A**) and ORR (**B**).
Abbreviations: FP, placebo+fulvestrant; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival.

- In terms of the pooled hazard ratios (HRs) for PFS, palbociclib plus fulvestrant was superior to other target agents plus fulvestrant (HR=0.62, 95% credible interval [CrI]: 0.40–0.96; HR=0.62, 95% CrI: 0.47–0.96; for pictilisib plus fulvestrant and buparlisib plus fulvestrant, respectively).
- Ribociclib plus fulvestrant has no difference in abemaciclib plus fulvestrant and palbociclib plus fulvestrant (HR =1.02, 95% CrI =0.72–1.45; HR =1.22, 95% CrI =0.84–1.78).
- In terms of objective response rate, compared with placebo plus fulvestrant, abemaciclib plus fulvestrant, dovitinib plus fulvestrant, buparlisib plus fulvestrant, and palbociclib plus fulvestrant had a significant difference (odds ratio [OR] =2.84, 95% CrI =1.91– 4.31; OR =3.62, 95% CrI =1.21–12.48; OR =1.80, 95% CrI =1.25–2.60; and OR =2.52, 95% CrI =1.43– 4.72, respectively).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present study showed that palbociclib plus fulvestrant may be the optimal treatment for HR+/HER2– postmenopausal women with ABC after disease progression following endocrine therapy. However, direct comparisons are still needed to examine differences among different targeted agents plus fulvestrant.

Kommentare zum Review

- Einige Wirkstoffe (vgl. oben – Charakteristika der Population) in Deutschland nicht zugelassen

---

Ding W et al., 2018 [4].

The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To explore whether CDK4/6 inhibitors had a significantly benefit to treating hormone receptor-positive (HR-positive)/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-negative) advanced breast cancer

Methodik

Population:

- patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors

Komparator:

- K.A. siehe ,,Charakteristika der Population‘‘

Endpunkte:

- progression-free survival, response, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library from January 1980 to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (2x Palbociclib, 2x Ribociclib, 2 Abemaciclib) records containing 3182 patients

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of included studies and outcome events.

Trials	Finn 2014[9]	Finn 2016[10]	Hortobagyi 2016[11]	Cristofanilli 2016[13]	Sledge 2017[14]	Goetz 2017[15]
Information of the included trials						
Regions	50 sites in 12 countries	186 sites in 17 countries	223 sites in 29 countries	144 sites in 17 countries	142 sites in 19 countries	158 sites in 22 countries
Phases	II	II	II	II	III	II
Accrual dates	December 22, 2009, and May 12, 2012	February 2013 and July 2014	January 24, 2014, and March 24, 2015	October 7, 2013, and August 26, 2014	August 7, 2014, and December 29, 2015	November 18, 2014, and November 11, 2015
Inclusion criteria and study design						
Inclusion criteria	Postmenopausal; HR+, HER2− ABC; first-line	Postmenopausal; HR+, HER2− ABC; first-line	Postmenopausal; HR+, HER2− ABC; first-line	Any menopausal status; HR+, HER2− ABC; second-line	Any menopausal status, HR+, HER2− ABC; second-line	Postmenopausal; HR+, HER2− ABC; first-line
Study design	Palbociclib (125 mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + letrozole (2.5 mg daily)	Palbociclib (125 mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + letrozole (2.5 mg daily)	Ribociclib (600 mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + letrozole (2.5 mg daily)	Palbociclib (125 mg daily for 21 d every 28 d) + fulvestrant (500 mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500 mg every 28 d)	Abemaciclib (150 mg twice daily every 28 d) + fulvestrant (500 mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500 mg every 28 d)	Abemaciclib (150 mg twice daily every 28 d) + anastrozole (1 mg daily) or letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + anastrozole (1 mg daily) or letrozole (2.5 mg daily)
Patient demographic characteristic						
Age, y	T: 63 (54–71) C: 64 (56–70	T: 62 (30–89) C: 61 (28–88)	T: 62 (23–91) C: 63 (29–88)	T: 57 (30–88) C: 56 (29–80)	T: 59 (32–91) C: 63 (29–88)	T: 63 (38–87) C: 63 (32–88)
No. of patients	T: 84 C: 81	T: 444 C: 222	T: 334 C: 334	T: 347 C: 174	T: 446 C: 223	T: 328 C: 165
Outcomes assessment						
Primary end point	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival
Secondary end point	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response rate, the clinical benefit response	Objective response rate, the clinical benefit response

ABC = advanced breast cancer, C = control group, HER2− = human epidermal growth factor receptor 2 negative, HR+ = hormone receptor positive, T = treatment group (also known as CDK4/6 inhibitor group).

Qualität der Studien:

- For allocation concealment, the risk of bias was unclear in 3 RCTs with an allocation scheme which was not mentioned in the trials. For random sequence generation, the risk of bias was unclear in 2 RCT studies. For the performance bias and detection bias, the risk was high in one study and unclear in another one. Except these 3 outliers, no high or unclear risk of bias was observed in any other studies.

Studienergebnisse:

- The result showed the CDK4/6 inhibitor group had a longer progression-free survival (PFS) (hazard ratio=0.51; 95% confidence interval [CI], 0.46–0.57, P < .00001), a better

objective response (risk rate=1.53; 95% CI, 1.35–1.74, P < .00001), as well as a better clinical benefit response (risk rate=1.29; 95% CI, 1.13–1.47, P=.0001).

- Besides, subgroup analyses of PFS according to stratification factors and other baseline characteristics confirmed a great performance of CDK4/6 inhibitors across the all subgroups.
- As for neutropenia, all grades of it were substantially more frequent in the CDK4/6 inhibitor group (65%), compared with the control group (5%). Interestingly, grade 3 or 4 neutropenia was found among 43% of patients in the CDK4/6 inhibitor group and among 1% of patients in the control group. Meanwhile, leucopenia with all grades also appeared much more common in the CDK4/6 inhibitor group than in the control group (35% and 3% respectively), especially grade 3 or 4 leucopenia. Furthermore, infection, fatigue, nausea, anemia, thrombocytopenia, alopecia, nausea, rash, constipation, vomiting, and stomatitis were also more common in the CDK4/6 inhibitor group. Serious adverse events from any cause were occurred among 308 (19%) persons of 1974 patients in the CDK4/6 inhibitor group, and among 121 people (12%) of 1185 patients in the control group.

Subgroup sensitivity and analysis for progression-free survival

	HR (95% CI)	*P*	I^2, %
1. Subgroup analysis			
Age			
<65 y	0.50 (0.44–0.57)	<.00001	11
≥65 y	0.56 (0.47–0.67)	<.00001	0
Visceral metastasis			
Yes	0.57 (0.47–0.62)	<.00001	0
No	0.50 (0.42–0.59)	<.00001	23
Bone-only metastasis			
Yes	0.47 (0.34–0.65)	<.0001	17
No	0.56 (0.47–0.66)	<.00001	35
Race			
Asian	0.46 (0.36–0.59)	<.00001	0
Non-Asian	0.56 (0.49–0.64)	<.00001	24
Disease-free interval			
<12 mo	0.51 (0.38–0.68)	<.00001	20
≥12 mo	0.48 (0.37–0.61)	<.00001	0
Newly metastatic disease			
Yes	0.58 (0.43–0.79)	.0005	33
No	0.55 (0.45–0.67)	<.00001	0
Previous hormonal therapy			
Yes	0.48 (0.40–0.56)	<.00001	0
No	0.56 (0.48,0.66)	<.00001	0
Previous chemotherapy			
Yes	0.51 (0.43–0.61)	<.00001	0
No	0.51 (0.41–0.62)	<.00001	47
ECOG performance status			
0	0.55 (0.45–0.65)	<.00001	0
1 or 2	0.55 (0.46,0.67)	<.00001	0
Hormone-receptor status			
ER and PR-positive	0.55 (0.45–0.67)	<.0001	0%
Other	0.48 (0.36–0.64)	<.00001	0%
Palbociclib vs ribociclib vs abemaciclib			
Palbociclib	0.51 (0.43–0.60)	<.00001	37
Ribociclib	0.56 (0.43–0.72)	<.00001	—
Abemaciclib	0.49 (0.41,0.59)	<.00001	0
First-line vs second-line			
First-line	0.56 (0.48–0.65)	<.00001	0
Second-line	0.46 (0.39–0.55)	<.00001	—
2. Sensitivity analysis			
Excluding Finn 2014 trial	0.51 (0.46–0.58)	<.00001	3

Anmerkung/Fazit der Autoren

CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the PFS and improve the objective response or clinical benefit response, which was confirmed in every subgroup of the meta-analysis we performed. Adverse events are reversible, and the rate of discontinuation due to adverse events is low. Further studies should focus on whether treating with CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the overall survival of patients with advanced breast cancer.

And PALOMA-3 studied the combination of palbociclib and fulvestrant as a second-line treatment for premenopausal and postmenopausal patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer and progression after prior endocrine therapy. Adding palbociclib to endocrine therapy with fulvestrant clinically led to a significant improvement in median PFS from 3.8 months (95% CI, 3.5–5.5) to 9.2 months (95% CI, 7.5 to not estimable). The difference in PFS rates between PALOMA2 and PALOMA-3 might be caused of the fact that different studies recruited different patient populations (endocrine-sensitive disease vs endocrine-resistant disease, first-line therapy vs second-line therapy).

Kommentare zum Review

- Eingeschlossene Studien umfassen first- oder secondline endocrine setting

---

Messina C et al., 2018 [17].

CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Fragestellung

We performed a meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to better define the benefit and the risk of CDK4/6 inhibitors plus ET for endocrine-sensitive or endocrine-resistant population in metastatic HR+/HER2− breast cancer.

Methodik

Population:

- Patientes with metastatic HR+/HER2− breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET)

Komparator:

- ET

Endpunkte:

- PFS, ORR, Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library with no data restriction was carried out up to 30 June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Incomplete outcome data addressed bias assessment: Adequate sequence generation, Allocation concealment, Masking, Free of selective reporting

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4.578 patients

Charakteristika der Population:

- 5 RCTs first-line
- 2 RCTs seconed-line
- 1 RCT first and seconed-line
- Five trials out of eight enrolled patients in endocrine-sensitive setting *(7–9, 12, 13; 12, 13)*, two were carried in endocrine-resistant setting *(10, 11)*, and only one trial included women ET naïve or who progressed to one prior line of ET *(14)*.

10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata S, Harbeck N, Zhang K et al (2016) Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 17(4):425–439
11. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A (2017) MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2− advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol 35(25):2875–2884
14. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G (2018) Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol https ://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909

- Genaue Beschreibung der Studien siehe Anhang 1

Qualität der Studien:

Table 2 Risks of bias assessment of the randomized studies included in the present meta-analysis

Trial	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Masking	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
MONALEESA-2 [9]	A computer-generated randomization schedule was used	Parallel assignment	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONARCH-2 [11]	A computer-generated randomization schedule was used	Web-based randomization scheme	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONARCH-3 [12]	A computer-generated randomization schedule was used	Centralized interactive Web response system	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
PALOMA-1 [7]	A computer-generated randomization schedule was used	Centralized interactive Web-based randomization system	Open label design	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported
PALOMA-2 [8]	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
PALOMA-3 [10]	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONALEESA-3	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONALEESA-7	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature

Studienergebnisse:

- PFS: A total of 2009 patients were enrolled in the CDKi plus ET arm and 1381 in the ET arm.
  - The addition of CDKi to ET was associated with a statistically significant PFS benefit (HR 0.55, 95% CI 0.50–0.62) for metastatic HR+/ HER2− breast cancer patients in endocrine-sensitive setting. Moreover, combination treatment improved PFS both in

women with visceral metastasis at presentation (HR 0.55, 95% CI 0.47–0.65) and in those with non-visceral metastasis (HR 0.56, 95% CI 0.46–0.68).

- Three phase III trials [10, 11] assessed the efficacy of CDKi plus ET versus ET alone and reported PFS HRs in endocrine-resistant setting: hence results were suitable for our meta-analysis (Fig. 2b). A total of 791 women were enrolled in the CDKi plus ET arm and 395 in the ET arm. All the women included in the two trials had been previously treated with ET. The addition of CDKi to ET was associated with a statistically significant PFS benefit (HR 0.51, 95% CI 0.43–0.61). The PFS advantage was significantly maintained both in patients with visceral metastasis (HR 0.47, 95% CI 0.38–0.58) and in those with non-visceral metastasis (HR 0.56, 95% CI 0.43–0.73).

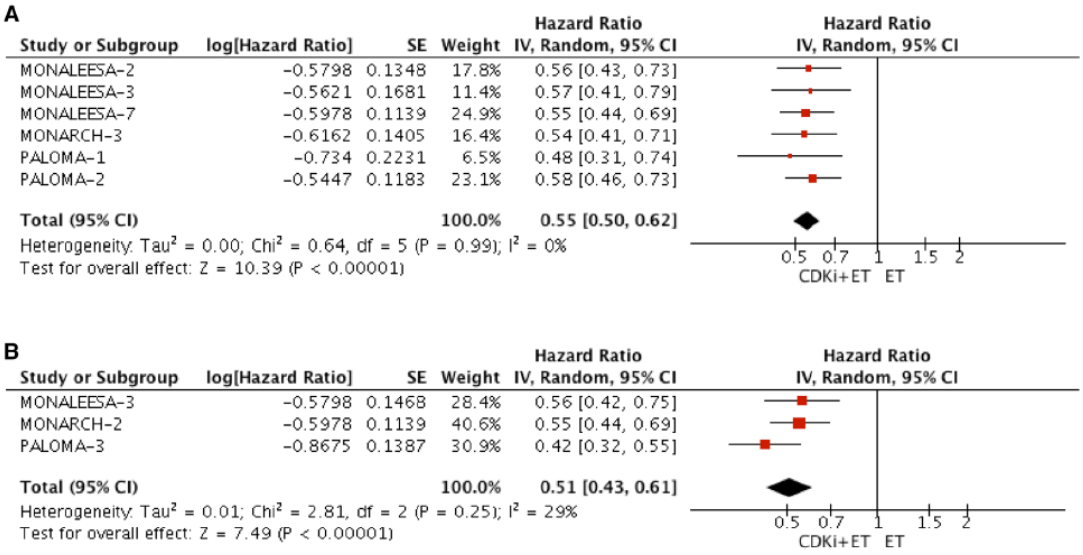


Fig. 2 Forest plot of hazard ratios (HRs) for progression-free survival (PFS) in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy compared ET alone for endocrine-sensitive (**a**), endocrine-resistant (**b**) advanced HR+ HER2− breast cancer women. Pooling HRs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy

- Response: One phase II trial [7] and four phase III trials [8, 9, 12, 13] included in our systematic review reported on ORR events occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm, respectively (Fig. 4). A total of 871 ORR events occurred among 1525 patients treated with CDKi plus ET, and 786 in the 1139 women receiving ET alone.
  - The combination of CDKi plus ET significantly improved the ORR compared to ET alone (ORs: 0.62, 95% CI 052–0.73) (Fig. 4a).
  - Two phase III trials reported the OR events occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm, respectively, in endocrine-resistant setting: hence results were suitable for our meta-analysis (Fig. 4b). A total of 570 ORR events occurred among 793 patients treated with CDKi plus ET and 350 in the 397 women assigned to fulvestrant alone. The addition of CDKi–ET was associated with a statistically significant ORR benefit (ORs 0.33, 95% CI 0.24–0.47).

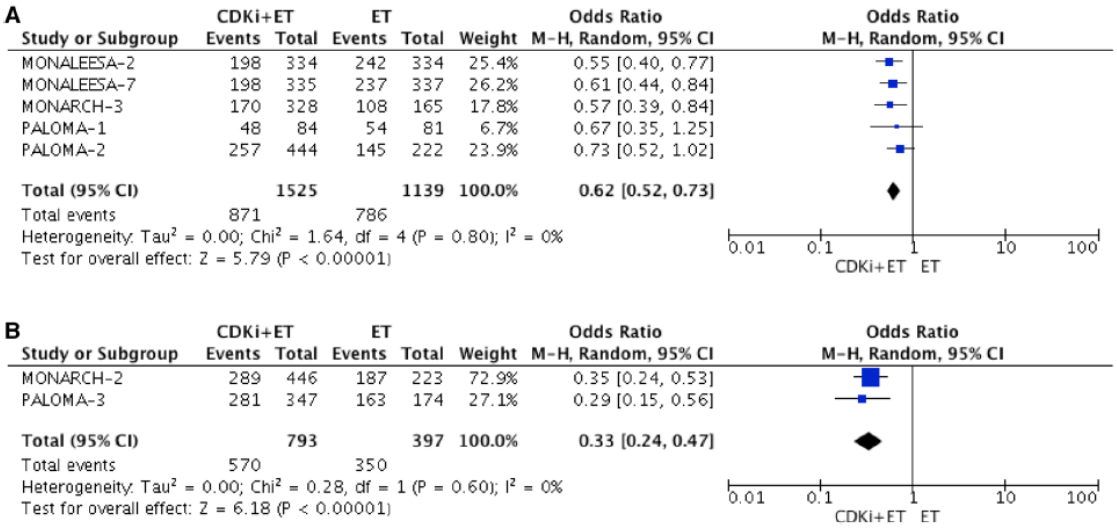


Fig. 4 Forest plot of Odds ratios (ORs) objective response rate (ORR) in seven randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive disease (**a**), endocrine-resistant disease (**b**) in advanced or metastatic HR+ HER2− breast cancer women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy, *ORs* Odds ratios

- Toxicities: All the trials included in our systematic review reported G3–G4 AEs occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm (Fig. 5a). A total of 1107 out of 1541 patients (71.8%) treated with CDKi plus ET developed G3–G4 AEs compared to 313 out of 1127 women (27.8%) assigned to treatment with ET alone in endocrine-sensitive setting. The pooled ORs was 7.51 (95% CI 5.52–10.21), indicating a much higher probability of developing ≥ G3–G4 AEs for patients treated with CDKi and ET (Fig. 5a); however, significant heterogeneity between the four studies emerged (I2 63%).
  - Two phase III trials [10, 11] included in our systematic review assessed the activity of CDKi plus ET vs ET alone in endocrine-resistant setting: hence again results were suitable for our meta-analysis. A total of 506 out of 791 patients (64%) treated with CDKi plus ET, and 82 out of 395 women (20.7%) assigned to ET alone developed G3–G4 AEs. The pooled ORs was 7.09 (95% CI 3.53–14.25), again indicating a much higher probability of developing G3–G4 AEs for patients treated with CDKi plus ET (Fig. 5b); however, significant heterogeneity between the two studies emerged (I2 83%).
  - Again, we pooled together the eight randomized trials to assess the global impact in terms of G3–G4 AEs of combining CDKi with ET compared to ET alone. A total of 2006 out of 2815 patients (71.2%) treated with CDKi plus ET and 411 out of 1763 women (23.3%) assigned to ET alone developed G3–G4 AEs. The pooled ORs was 9.64 (95% CI 6.00–15.49), indicating a much higher probability of developing G3–G4 AEs for patients treated with CDKi and ET (Fig. 5c); significant heterogeneity between the eight studies emerged (I2 90%). However, the increased chance of developing G3–G4 toxicities for patients treated with CDKi plus ET may be influenced mostly by the odds to develop G3–G4 neutropenia (OR 10.88, 95% CI 6.53–18.14; Fig. 6).

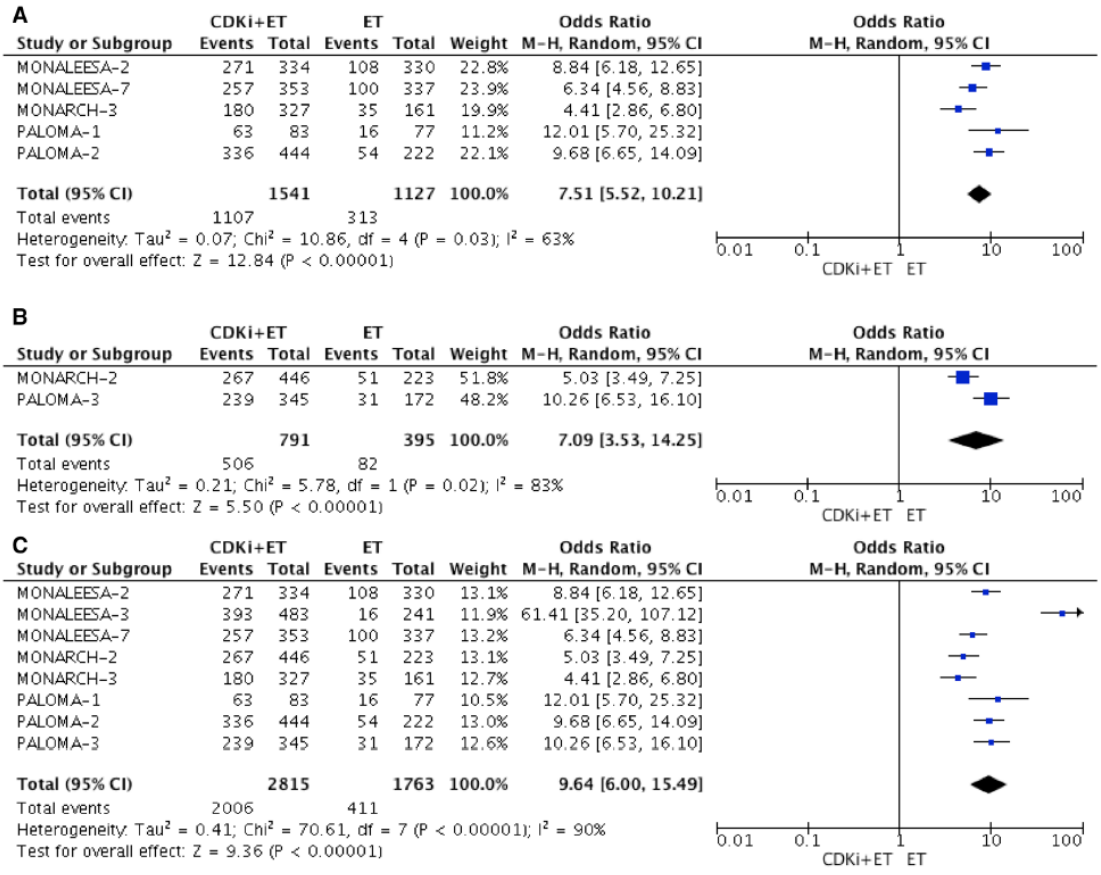


Fig. 5 Forest plot of odds ratios (ORs) for ≥G3–G4 AE in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive (**a**), endocrine-resistant (**b**), and overall population in advanced HR+ HER2− breast cancer women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy, *ORs* odds ratios

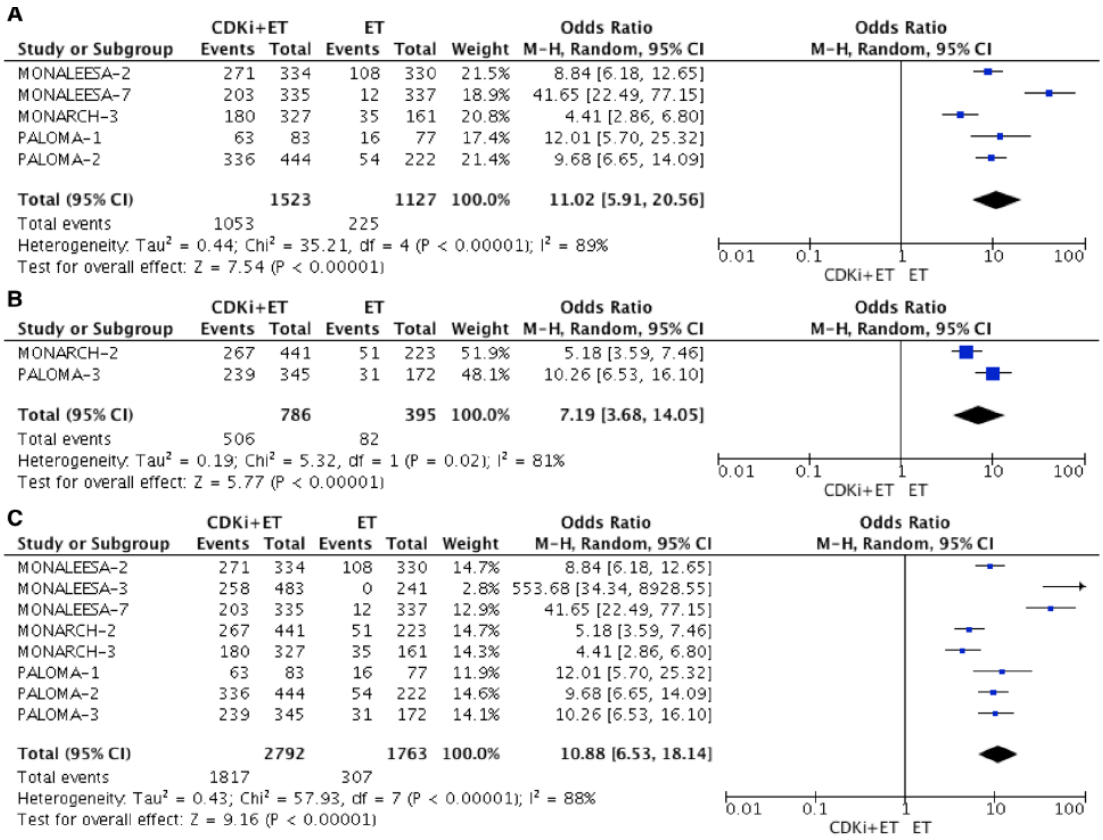


Fig. 6 Forest plot of odds ratios (ORs) for ≥G3–G4 neutropenia in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive (**a**), endocrine-resistant (**b**), and overall population (**c**) in advanced HR+ HER2− breast cancer women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy, *ORs* odds ratios

Anmerkung/Fazit der Autoren

Emerging data provide a new standard treatment for advanced HR+/Her2− breast cancer, regardless of menopausal status, prior hormonal/chemotherapy treatments delivered, sites of metastasis. However, benefits should be balanced with longer treatment duration, toxicities, and costs. Mature OS data are awaited. Head-to-head trials are warranted to compare the efficacy of CDKi plus ET or chemotherapy especially for women with high tumour burden and visceral metastases in order to improve patient's selection and maximize the benefit from the combined approach.

Kommentare zum Review

- Eingeschlossene Studien umfassen firstline und/oder secondline endocrine therapy, Analysen getrennt nach setting, wobei in den Analyse unklar ist, inwiefern eine Endokrine-Therapie der 2. Linie voranging

Patterson-Lomba O et al., 2019 [19].

Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer

Fragestellung

We conducted a systematic review and assessed the feasibility of an indirect treatment comparison (ITC) to characterize the comparative efficacy of endocrine-based therapies in this setting.

Methodik

Population:

- Premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer

Intervention/Komparator:

The interventions will include at least one of the following therapies, either as monotherapy or as part of a combination therapy:

- Endocrine therapy: letrozole, anastrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant
- Targeted therapy: palbociclib, ribociclib/LEE011, abemaciclib
- Chemotherapy: capecitabine, doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, cyclophosphamide, eribulin

Endpunkte:

- At least one of the following outcomes is reported:
- Efficacy outcomes: Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS), Time to progression (TTP) , Overall response rate (ORR)
- Safety outcomes: Adverse events (AEs), Serious AEs (SAEs), Discontinuation due to AE, All-cause discontinuation
- HRQOL outcomes: European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BR23), Functional assessment of cancer therapy for breast cancer (FACT-B), EQ-5D, Other QoL measures

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (2007-December 26, 2017), MEDLINE (R) In-Process (2007-December 26, 2017), EMBASE (2007 week 1-2017 week 52), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (2007-December 19 2017), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2007-November 2017), and Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (2007-2017). The search also included several conference proceedings.

Qualitätsbewertung der Studien:

- adapted from the “Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care”

TABLE 4 Quality assessment

Trial no. (acronym)	PALOMA-3	MONARCH-2	KCSG BR10-04	MONALEESA-7
Was randomization carried out appropriately?	Yes	Yes	Not clear	Yes
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Yes	Yes	N/A[a]	Yes
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?	Yes	Yes	N/A[a]	Yes
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	No	Yes	Not clear	No
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	No	No	No	No
Did the analysis include an intention–to–treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data	Yes	Yes	Not clear	Yes

Abbreviation(s): N/A, not applicable.
[a]KCSG BR10-04 is an open label trial.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs

Charakteristika der Population:

- The sample size per treatment arm of premenopausal women in the identified trials was relatively small (range, 36-72), except for the MONALEESA-7 trial (335-337)
- MONALEESA-7 trial is the only trial in the first-line treatment setting for metastatic disease, whereas the patient population in the other trials had progressed after prior ET either in the metastatic setting, and in the case of MONARCH 2, patients either progressed ≤12 months after adjuvant ET or while receiving ET for mBC.

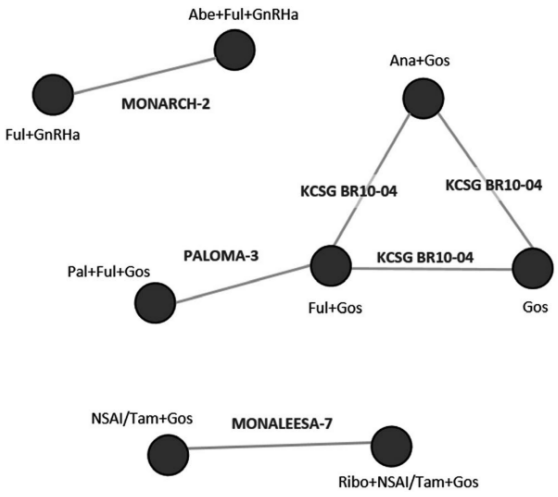


FIGURE 2 Evidence networks for PFS hazard ratio. Abbreviations: Abe, abemaciclib; Ana, anastrozole; ET, endocrine therapy; Ful, fulvestrant; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist (eg, goserelin); Gos, goserelin; NSAI, non-steroidal aromatase inhibitors; Pal, palbociclib; PFS, progression free survival; Ribo, ribociclib; Tam, tamoxifen

TABLE 2 Baseline characteristics

Characteristics[a]	PALOMA-3*		MONARCH-2		KCSG BR10-04*			MONALEESA-7*	
	Palbociclib + fulvestrant + goserelin	Placebo + fulvestrant + goserelin	Abemaciclib + fulvestrant + GnRHa	Placebo + fulvestrant + GnRHa	Fulvestrant + goserelin	Anastrozole + goserelin	Goserelin alone	Ribociclib + NSAI/tamoxifen + goserelin	Placebo + NSAI/tamoxifen + goserelin
Trial phase	III		III		II			III	
Sample size, N	72	36	72	42	44	47	47	335	337
Age (y)									
Median (Range)	NR[b]	NR[b]	46 (32-57)	47 (32-66)	42.9 (28.0-53.0)	44.1 (23.0-53.0)	42.3 (32.0-55.0)	43 (25-58)	45 (29-58)
Race/Ethnicity, N (%)									
White	37 (51.4)	21 (58.3)	14 (19.4)[c]	16 (38.1)[c]	NR	NR	NR	187 (55.8)	201 (59.6)
Asian	31 (43.1)	13 (36.1)	51 (70.8)[c]	24 (57.1)[c]	NR	NR	NR	99 (29.6)	99 (29.4)
Black	NR[b]	NR[b]	NR[c]	NR[c]	NR	NR	NR	10 (3.0)	9 (2.7)
Native American	NR	NR	NR[c]	NR[c]	NR	NR	NR	3 (0.9)	3 (0.9)
Other	4 (5.6)[d]	2 (5.6)[d]	7 (9.7)[d]	2 (4.7)[d]	NR	NR	NR	16 (4.8)[d]	7 (2.1)[d]
Unknown	NR	NR	NR[c]	NR[c]	NR	NR	NR	20 (6.0)	18 (5.3)
Performance status, N (%)									
ECOG 0	NR	NR	NR	NR	27 (61.4)	26 (55.3)	31 (66.0)	245 (73.1)	255 (75.7)
ECOG 1	NR	NR	NR	NR	16 (36.4)	19 (40.4)	16 (34.0)	87 (26.0)	78 (23.1)
ECOG 2	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ECOG >2	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	NR	NR	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.9)
Prior therapy, N (%)									
Endocrine therapy	72 (100.0)	36 (100.0)	72 (100)	42 (100)	NR	NR	NR	127 (37.9)[e]	141 (41.8)[e]
Chemotherapy	23 (31.9)[f]	12 (33.3)[f]	NR	NR	10 (22.7)	10 (21.3)	12 (25.5)	185 (55.2)[g]	185 (54.8)[g]
Cancer stage, N (%)			NR	NR					
Locally advanced	NR	NR	0 (0.0)[c]	0 (0.0)[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Metastatic	NR	NR	72 (100.0)[c]	42 (100.0)[c]	44 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	334 (99.7)	336 (99.7)

Abbreviation(s): ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist (eg, goserelin); NR, not reported; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor.
[a]Baseline characteristics are for the entire trial population. Trials with * have 100% pre- or peri-menopausal population or report baseline characteristics for the pre- or peri-menopausal population.
[b]Age was reported as number and percentage for the following age groups: ≤40, 40-50, and >50 y old.
[c]The data has been extracted from the 2018 ASCO Annual Meeting Presentation.
[d]Other includes Black, Native American and etc when these categories have not been reported separately.
[e]Prior (neo) adjuvant endocrine therapy.
[f]Previous chemotherapy in metastatic setting. Subjects are counted for each treatment of metastatic disease (± neoadjuvant) received.
[g]Calculated as the sum of chemotherapy for (neo) adjuvant only and advanced disease.

Qualität der Studien:

- The included trials were all well-conducted and the risk of bias was low to moderate, with concealment of allocation (with the exception of KCSG BR10-04).

Studienergebnisse:

- PFS HR for the premenopausal population was reported in PALOMA-3 (palbociclib vs placebo arm: 0.50 [0.29-0.87]), MONARCH-2 (abemaciclib vs placebo arm: 0.45, [0.26-0.75]), KCSG BR 10-04 (fulvestrant + goserelin vs goserelin: 0.61 [0.37-1.00]; anastrozole + goserelin vs goserelin: 0.98 [0.62-1.55]) and MONALEESA-7 (ribociclib vs placebo arm: 0.55 [0.44-0.69]).
- PALOMA-3, MONARCH-2 and MONALEESA-7 reported median PFS, while KCSG BR 10-04 reported TTP. The median time to progression or death is longer in MONALEESA-7 compared to the other three trials, partly due to the former trial being in the first-line setting. Overall response rate (ORR) was larger in MONARCH-2 compared to MONALEESA-7 and PALOMA-3. Only MONALEESA-7 reported quality of life outcomes in the premenopausal population. Although there were differences between the PALOMA-3 and MONARCH-2 trials (eg, reference arms were slightly different [in MONARCH it was not specified that goserelin was the only GnRHa used], and patients had different prior treatment history [more patients in MONARCH-2 progressed within 12 months of adjuvant ET]), a naïve comparison of the PFS HR between these two trials indicates that abemaciclib + fulvestrant + GnRHa (HR = 0.45) is associated with a lower hazard of progression or death than palbociclib + fulvestrant + goserelin (HR = 0.50). However, due to the small sample size limitation, the confidence around these estimates are large and overlapping.

- No NMA conducted: disconnected network of the four identified trials corresponding to the PFS HR outcome (the only outcome reported for all trials): In order to form a fully connected network, strong clinical assumptions are needed, such as “pooling” endocrine-based therapies (ie, assume that the clinical efficacies of the comparator arms in PALOMA-3 [fulvestrant + goserelin], MONARCH-2 [fulvestrant + GnRHa] and MONALEESA-7 [NSAI/tamoxifen + goserelin] are all similar in terms of PFS). Moreover, MONALEESA 7 is in the first-line (ET-naïve) setting, while all other studies are in the ET-failure setting. Hence, to be able to compare the ribociclib arm with the rest of the therapies, it would have to be assumed that the PFS HRs are similar in the first-line and second line settings.

Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, this systematic literature evaluation provides a comprehensive review of the available clinical trial evidence on the efficacy and safety of ET as treatments for premenopausal women with HR+/HER2− mBC. The search demonstrated the paucity of RCTs focusing on premenopausal HR+ HER2− mBC, with only four trials having reported relevant data in this setting. MONALEESA-7 is currently the only phase 3 trial focused on premenopausal HR+ HER2− mBC in the first-line setting. Efficacy results from the selected trials indicated that combining a CDK4/6 inhibitor with an endocrine monotherapy and a GnRHa led to improvements in PFS and ORR in premenopausal women with HR+/HER2− mBC in the first-line and ET-failure settings.

Kommentare zum Review

- Review umfasst Studien mit ET-naiven Patientinnen als auch Studien mit ET-vorbehandelten Patientinnen (MONALEESA 7 is in the first-line (ET-naïve) setting, while all other studies are in the ET-failure setting)
- Evidenz aus den Studien wird parallel berichtet (keine Meta-Analyse)

Bottcher TM et al., 2019 [1].

Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib.

Fragestellung

To evaluate available randomized trials on the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, everolimus, and the cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors, ribociclib, palbociclib and abemaciclib in combination with endocrine therapy (ETs) in HR+/HER2- MBC regarding efficacy, tolerability and safety.

Methodik

Population:

- HR+/HER2- MBC

Intervention:/Komparator:

- everolimus, abemaciclib, ribociclib or palbociclib in combination with ET vs. ET

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- A Pubmed search on the 2 November 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs
  - 4 Studies Patients received treatments as first-line metastatic treatment
  - 2 Studies previously treated for metastatic disease
  - 2 Studies: Mixed population

Charakteristika der Population:

Table 1. Study information and patient populations.

Studies	Bachelot et al. [25]	BOLERO-2 [26]	MONALEESA-2 [27]	PALOMA-1 [28]	PALOMA-2 [29]	PALOMA-3 [30]	MONARCH 2 [31]	MONARCH 3 [32]
Phase	II	III	III	II	III	III	III	III
Agent	EVE	EVE	RIB	PAL	PAL	PAL	ABE	ABE
ET combination	Tamoxifen	Exemestane	Letrozole	Letrozole	Letrozole	Fulvestrant	Fulvestrant	Letrozole 79.1% or anastrozole
No. of patients	111	724	668	165	666	521	669	493
Median age (yrs)	65	62	63	64	62	57	60	63
ECOG PS (%)								
0	50	60	61	55	52	62	60	60
1	41	36	39	45	47	38	39	40
2	6	3	0	0	1	0	0	0
Menopausal status (%)[a]								
Pre- or peri-menopausal	~	~	~	~	~	21	17	~
Postmenopausal	All	All	All	All	All	79	82.4	All
Prior ET (%)	All	All					All	
None	~	~	–	–	–	~	1	53
As neo-/adjuvant	41[b]	–	52	33	56	22	59	47
As metastatic	67[b]	–	~	~	~	78	38	~
First-line met. Treatment	~	21%	x	x	x	~	~	x
Prior met. Treatment	x	79%	~	~	~	x	38.20%	~
De novo metastatic disease	~	~	34	49	36	~	~	40
Site of metastases:								
Bone only (%)	27	–	22	18	22	–	27	22
Visceral (%)	53	56	59	49	49	60	56	53

When the sum does not equal 100%, it is due to missing patient information.
[a]pre- or peri-menopausal women received a gonadotropin-releasing hormone agonist.
[b]in Bachelot et al. previous ET only refers to aromatase inhibitor treatment.
~ refers to not relevant.
– refers to no data.
EVE: everolimus; RIB: ribociclib; PAL: palbociclib; ABE: abemaciclib; ET: endocrine therapy; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; met: metastatic; mo: months; NR: Not Relevant.

Qualität der Studien:

	Risk of selection bias§: Randomization of patients	Risk of performance bias: Blinding	Loss to follow-up / risk of attrition bias: intervention group vs ET only group	ITT principle or PP analysis of results	Risk of detection bias: investigators of outcomes from tumor assessment (PFS etc.)	Other	Conclusion
Bachelot et al. [25]	Randomized, stratified Imbalance in PS 0; 59% vs 40%, favoring the everolimus group	Open label	0 (reported) lost to follow-up / 5.6% vs 3.5%	ITT and PP	Local (not blinded)		Serious limitations
BOLERO-2 [26]	Adequate, stratified	Double-blind	* No loss to follow-up was reported / Attrition: 8.5% vs. 2.5%	ITT	Both local and central results available		No serious limitations
MONALEESA-2 [27]	Adequate, stratified	Double-blind	* No loss to follow-up was reported / Attrition: 4.5% vs. 5.4%	ITT	Local results on PFS, only a HR was listed from the independent review committee	Stopped early	Serious limitations
PALOMA-1 [28]	Randomized, stratified. Imbalance of visceral metastases; 44% vs. 53% favoring the palbociclib group	Open label	No loss to follow-up was reported / Attrition: 7.1% vs 13.6%	ITT	Local only (not blinded)		Serious limitations
PALOMA-2 [29]	Randomized, stratified. Imbalance in PS 0; 57.9% vs 45.9% favoring the palbociclib group	Double-blind	*1 of 666 lost to follow-up / Attrition: 4.5% vs. 6.3%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations
PALOMA-3 [30]	Adequate, stratified	Double-blind	No loss to follow-up was reported / Attrition: 2.3% vs. 4.6%	ITT	Masked, independent central review		No serious limitations
MONARCH 2 [31]	Randomized, stratified.	Double-blind	Loss to follow-up: 6 of 446 vs 4 of 223 / Attrition: 2.5% vs. 1.8%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations
MONARCH 3 [32]	Randomized, stratified. Imbalance in treatment-free interval ≥ 36 months; 62.7% vs 50% favoring the abemaciclib group	Double-blind	Loss to follow-up: 3 of 328 vs. 1 of 165 / Attrition: 1.5% vs. 2.4%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations

The attrition was calculated as the sum of those who never received the study treatments, protocol deviators, loss to follow up, the withdrawn consent at any time and other, divided by the ITT group.
§: selection bias also includes allocation concealment, but the information was unclear from all eight studies. According to GRADE 4, blinded trials are very likely to be concealed, and thus only the two open-label trials have a risk of bias.
*indicates that data was found in the supplementary data of the articles.
Abbreviations: ITT=Intention to treat, PP=per protocol, PS=performance status, HR=hazard ratio, PFS=progression free survival, ET=endocrine therapy

Studienergebnisse:

- The efficacy results reported in the eight RCTs are listed in Table 2. In terms of first-line trials, the two palbociclib trials reported a median PFS of 20.2 months in the combination group versus 10.2 months in the ET only group (the corresponding hazard ratio (HR) for disease progression or death was 0.49; 95% CI 0.32–0.75; one-sided p<.0001), and 30.5 versus 19.3 months (HR 0.65; 95% CI 0.51–0.84; p=.001). It suggests an increase of the PFS of 10–11 months when adding palbociclib to ET. The PFSs were not reached in the first-line abemaciclib trial (HR 0.51 (0.36–0.72; p=.0001) [32], nor in the ribociclib group in MONALEESA-2, where the HR determined by blinded reviewers was 0.59 (95% CI 0.43–0.72; p=.002) [27], both suggesting a significant benefit from adding a CDK4/6 inhibitor.

Table 2. Efficacy outcomes of included clinical trials.

Studies	Bachelot et al. [25]		BOLERO-2 [26, 33]		MONALEESA-2 [27][a]		PALOMA-1 [28][a]		PALOMA-2 [29][a]		PALOMA-3 [30]		MONARCH2 [31]		MONARCH 3 [32][a]	
Study groups	EVE + ET	ET only	EVE + ET	P + ET	RIB + ET	P + ET	PAL + ET	ET only	PAL + ET	P + ET	PAL + ET	P + ET	ABE + ET	P + ET	ABE + ET	P + ET
Med. PFS (mo) (95% CI)	–	–	10.6[b] (9.5–NR)	4.1[b] (2.8–5.8)	NR (19.3–NR)	14.7 (13–16.5)	20.2 (13.8–27.5)	10.2 (5.7–12.6)	30.5[b] (24.7–NR)	19.3[b] (16.4–30.6)	9.5 (9.2–11)	4.6 (3.5–5.6)	22.4[b]	10.2[b]	NR[b]	19.2[b]
Med. TTP (mo) (95% CI)	8.6 (6 –14)	4.5 (3.6–8.7)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
HR (95% CI; p-value)	0.54 (0.36–81; p = .0021)		0.36[b] (0.27–0.47; p < .001)		0.59[b] (0.43–0.72; p = .002)		0.49 (0.32–0.75; one–sided p < .0001)		0.65[b] (0.51–0.84; p = .001)		0.46 (0.36–0.59; p < .0001)		0.46[b] (0.36–0.58; p < .001)		0.51[b] (0.36–0.72; p = .000102)	
Med. OS (mo)	NR	32.9	31.0	26.6	NR	NR	37.5	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HR (95% CI)	0.45 (0.24–0.81)		0.89 (0.73–1.10)		–		0.81 (0.49–1.35)		–		–		–		–	
Best overall response:																
ORR. ITT (%)	8.7	9.2	7 (4.9–9.7)	0.4 (0.0–2.3)	40.7 (35.4–46.0)	27.5 (22.8–32.3)	43 (32–54)	33 (23–45)	42.1 (37.5–46.9)	34.7 (28.4–41.3)	19 (15.0–23.6)	9 (4.9–13.8)	35.2 (30.8–39.6)	16.1 (11.3–21.0)	48.2 (42.8–53.6)	34.5 (27.3–41.8)
OR, p–value	–		–, p < .001		–, p < .001		–, p = .13		1.4, p = .06		2.47, p = .0019		2.82, p < .001		1.8, p = .002	
SD. ITT (%)	–	–	74.6	64.4	28.4	33.2	38	25	–	–	61	54	37.0	39.9	29.9	37.0
ORR. MD (%)	14	13	–	–	52.7	37.1	55	39	55.3	44.4	25	11	48.1	21.3	59.2	43.8
SD. MD (%)	–	–	–	–	37.1	45.3	31	33	–	–	53	47	25.2	30.5	20.2	25.4
CBR ITT (%) (95% CI)	61 (47–74)	42 (29–56)	–	–	79.6 (75–84)	72.8 (68–76)	81 (71–89)	58 (47–69)	84.9 (81–88)	70.3 (64–76)	67 (61–72)	40 (32–47)	72.2 (68–76.4)	56.1 (49.5–62.6)	78.0 (73.6–82.5)	71.5 (64.6–78.4)
p–value	–		–		.02		.0009		<.001		.0001		<.001		.101	

[a]Indicates the trials analyzing first-line treatment.
[b]Numbers were the ones assessed by blinded reviewers, when more was available. See Table A in supplementary material for more details on blinding.
EVE: everolimus; RIB: ribociclib; PAL: palbociclib; ABE: abemaciclib; P: placebo; med: median; PFS: progression free survival; TTP: time to progression; ET: endocrine therapy; MO: months; HR: Hazard ratio; OS: overall survival (defined as time from randomization to death); ORR: objective response rate (including complete and partial response); SD: stable disease (Note the definitions vary across studies); MD: for patients with measurable disease (as defined in the RECIST criteria; except for in BOLERO-2 and MONALEESA-2); CBR: clinical benefit rate for the ITT population defined as the sum of ORR and SD; NR: not reached.

- Adverse Events
- Everolismus: Bachelot et al. [25] and BOLERO-2 [26] the most common grade 3 and 4 adverse events (AEs) in the everolimus groups included stomatitis (8% and 11%), anemia (6% and 2%), pneumonitis (3% and 2%) and hyperglycemia (4%). These adverse events (AEs) only occurred in 0–1% of the ET only group. In BOLERO-2, serious AEs occurred in 23% of patients in the everolimus group and in only 12% in the ET only group [26]. In total, 19% discontinued everolimus treatment because of AEs (versus 4% in the placebo arm) in the BOLERO-2 study [26], and 11% (versus 4%) in the study by Bachelot et al. [25]. The death of 1.4% of patients was considered to be attributable to AEs caused by everolimus [26]. No deaths were reported by Bachelot et al. [25].
- CDK 4/6: The most common grade 3 and 4 AE of the CDK 4/6 inhibitors was neutropenia. The rates were highest in the ribociclib-; 59.3% [27] and palbociclib trials; 54%, 66.4% and 65% [28–30], compared to 26.5% and 21.1% in the abemaciclib trials [31,32]. The corresponding rates in all placebo groups were 1–2%. Other common grade 3 and 4 AEs were leukopenia (19%, 24.8% and 28%) and anemia (6%, 5.4% and 3%) in the palbociclib groups [28–30]; diarrhea (13.4% and 9.5%), leukopenia (8.8% and 7.6%), anemia (7.2% and 5.8%) and elevated alanine aminotransferase (ALT) level (4.1% and 6.1%) in the abemaciclib groups [31,32]; and for the ribociclib group: leukopenia (21%), lymphopenia (6.9%) and increased ALT- (9.3%) and aspartate aminotransferase (AST) level (5.7%) [27]. Serious AEs occurred in 21.3% (vs 11.8% in the placebo arm) in the ribociclib trial [27]; in 19.6% and 13% (versus 12.6% and 17%) in the palbociclib trials [29,30]; and in 22.4% and 27.5% (vs 10.8% and 14.9%) in the two abemaciclib trials [31,32]. Discontinuation of treatment due to AEs occurred in 7.5% (versus 2.1% in the placebo arm) of patients in the ribociclib study [27]; in 13%, 9.7% and 4% (versus 2%, 5.9% and 2%, respectively) in the palbociclib studies [28–30]; and in 15.2% and 19.6% (vs 3.1% and 2.5%) in the abemaciclib trials [31,32]. AEs led to the death of 2.4% and 2.0% of patients in the abemaciclib arms (vs 1.2% and 0.9% in the placebo arms) in MONARCH 2 and -3, respectively [31,32]. No deaths were directly linked to the toxic effect of palbociclib in any of the three trials [28–30]. In the ribociclib group, 2.7% experienced QTcF prolongation, leading to one death (among 334 patients) [27].

Anmerkung/Fazit der Autoren

The four new targeted agents are all associated with an improvement of the PFS and have an acceptable tolerability. Thus, they should be offered to women with advanced HR+/ HER2- breast cancer both as first-line therapy as well as among patients previously treated for metastatic disease. However, further data regarding the impact on overall survival are required to evaluate the full benefit. As the effect is comparable, price and differences in AEs could become substantial arguments for the individual choice of therapy.

Kommentare zum Review

- Einschluss von hinsichtlich des Therapielinien-Settings heterogenen Studien.

Li J et al., 2020 [16].

Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

To further evaluate the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors for HR+ /HER2− ABC, and explore the prefer population through subgroup analysis.

Methodik

Population:

- Women of any menopausal status who were 18 years old or older with HR+/HER2− ABC

Intervention/ Komparator:

- CDK4/6 inhibitors plus standard ET in comparison to ET alone

Endpunkte:

- Primary outcome: progression-free survival (PFS)
- Secondary outcomes: clinical benefit rate (CBR, defined as a confirmed complete response, a partial response, or stable disease for 24 weeks), objective response rate (ORR, defined as a confirmed complete response or partial response), overall survival (OS, defined as the time from the date randomized to death during the study), and toxicity that recorded the occurrence of all grades of AEs and grade 3 or 4 AEs including three hematologic toxicities (neutropenia, leucopenia, and anemia) and four non-hematologic toxicities (diarrhea, fatigue, nausea, and arthralgia)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases from Jan 2008 up to April 2019: PUBMED, MEDLINE, EMBASE, and The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane‘s risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=14 (8 different RCTs (n=4580): 3 RCTs palbociclib (n=1352 patients), 3 RCTs ribociclib (n=2066 patients) and 2 RCTs abemaciclib (n=1162 patients)

Charakteristika der Population:

- Two trials enrolled patients receiving treatment in the first-line setting for advanced breast cancer, two trials was in the second-line setting and four trials both in the first-line and the second-line setting
- Five trials used AI as a combination treatment of CDK4/6 inhibitors, three trials used Fulvestrant as endocrine therapy

- Five studies enrolled only postmenopausal women, one study enrolled premenopausal and perimenopausal women, and two studies enrolled women with any menopausal status
- Two trials allowed previous chemotherapy for advanced breast cancer

Qualität der Studien:

Table 1 Risk of bias summary (review authors' judgement about each risk of bias item for each included study)

	Random sequence generation(selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (PFS)	Blinding of outcome assessment (CBR/ORR/toxicity)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
PALOMA-1 [23]	Low risk	Low risk	High risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk
PALOMA-2 [24]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
PALOMA-3 [25]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALESSA-2 [26]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALESSA-3 [27]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
MONALESSA-7 [28]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONARCH-2 [29]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONARCH-3 [30]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Studienergebnisse:

- Progression-free Survival (PFS)
- The HRs significantly favored the CDK4/6 inhibitors containing groups over the endocrine therapy alone groups in first-line setting (HR 0.56, 95% CI 0.49–0.63, p < 0.00001, Fig. 3).

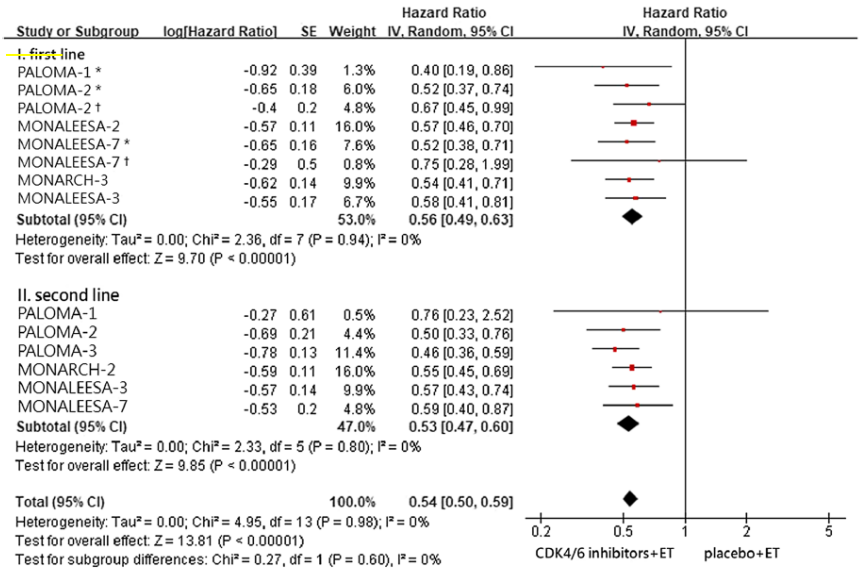
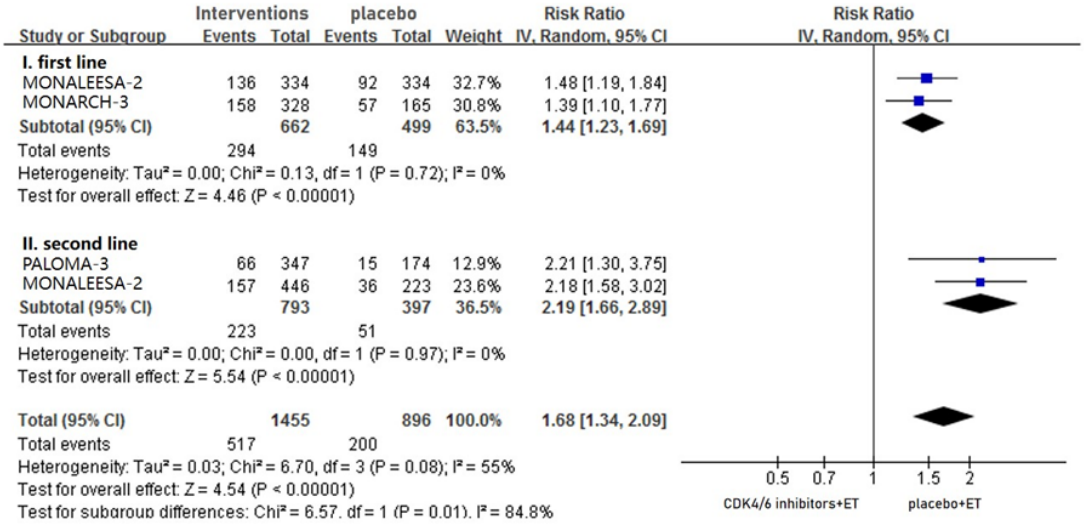


Fig. 3 PFS first line vs second line (*Patients with disease-free interval (the time from the end of adjuvant or neoadjuvant treatment to disease recurrence) > 12 months. †Patients with de novo metastatic breast cancer)

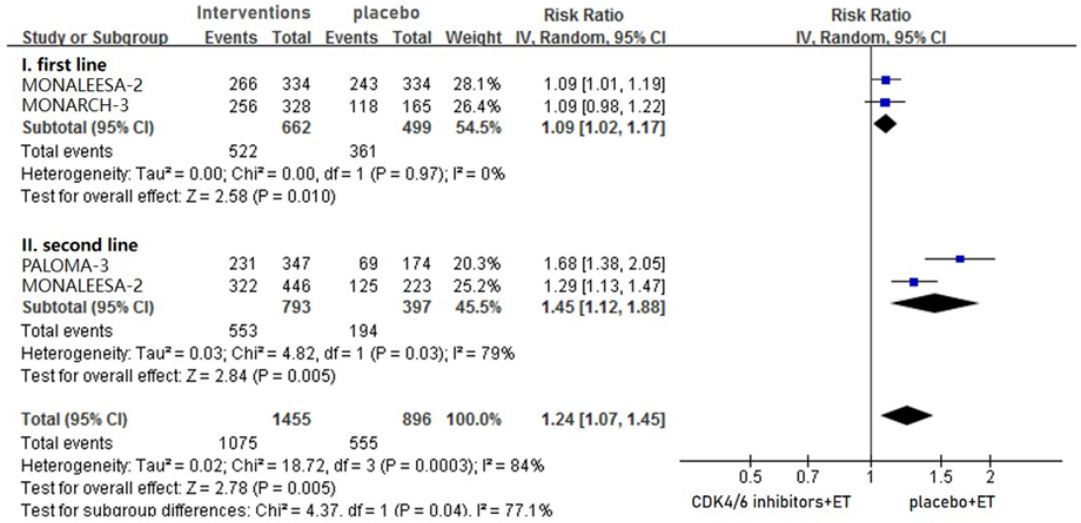
Overall survival (OS)

- Overall survival data were reported in three enrolled studies: Patients in the CDK4/6 inhibitors containing group were observed to have a significantly longer overall survival than those in the ET alone group with an HR = 0.79, 95% CI 0.67–0.93, and p = 0.004 (keine Angabe ob first oder secondline).
- Objective response rate (ORR) and Clinical benefit rate (CBR)
- In the first-line setting we found that the RR of ORR using CDK4/6 inhibitors was better than in the ET alone group, where RR = 1.44, 95% CI 1.23–1.69, and p < 0.00001.
- We also observed the improvements of CBR in both the first-line setting (RR = 1.09)

Supplemental Figure 5. ORR: first-line vs second-line therapy



Supplemental Figure 8. CBR: first-line vs second-line therapy



Toxicity

- All-grade neutropenia is the most commonly observed AEs in CDK4/6 intervention
- arms (RR 14.24, 95% CI 10.91–18.59)

- Similarly, all-grade leucopenia and anemia were recorded more in CDK4/6 inhibitor containing regiments
- For all-grade non-hematologic toxicity, the RR were 1.71 (95% CI 1.23–2.37) for diarrhea,
- 1.24 (95% CI 1.08–1.41) for fatigue, 1.63 (95% CI 1.44–1.84) for nausea, and 0.98 (95% CI 0.87–1.09) for arthralgia
- The grades 3 and 4 (G3-4) neutropenia were increased in intervention arms than control arms, the RR was 31.95 (95% CI 17.75–57.50) with substantial heterogeneity among different interventions (I^2 = 58.8%)
- In the subgroup analysis of different interventions, the incidence of G3-4 diarrhea was significantly higher in patients receiving abemaciclib (RR 12.62, 95% CI 3.48–45.82).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The CDK4/6 inhibitors (including palbociclib, abemaciclib, and ribociclib) plus standard endocrine agents prolong PFS and OS and show benefit in ORR and CBR in HR+ /HER2− ABC irrespective of the prior therapy for advanced disease, menopausal status, the existence of visceral metastases, and different races. Though followed by the increasing occurrence of neutropenia, leucopenia, and diarrhea, most of the adverse events are reversible, manageable and acceptable. Given their superior efficacy and tolerable toxicity, the CDK4/6 inhibitors could be recommended as a preferred option for the majority of patients with HR+ /HER2− ABC.

Deng Y et al., 2018 [3].

CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

We conducted this meta-analysis based on available RCTs to evaluate the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer, comparing with hormonal therapy alone.

Methodik

Population:

- HR+/HER2-advanced breast cancer

Intervention/Komparator:

- CDK4/6 inhibitors plus hormonal therapy versus hormonal therapy alone or with placebo

Endpunkte:

- progression free survival (PFS), the number of patients who experienced a partial response or complete response, all grade adverse events (AEs) and grade 3/4 AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic searches were conducted among varied databases including Cochrane Library (2018), PubMed, EMBASE (from 1946) (OvidSP) and Web of Science (from 1900) up till March 24th, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs (n=3,854 patients)
- Among four of the included studies, CDK4/6 inhibitors were combined with letrozole or anastrozole in the experimental arms as first-line therapy for postmenopausal advanced disease
- Two studies used CDK4/6 inhibitors with fulvestrant as subsequent line therapy for patients that went progression from prior endocrine therapy without restriction on menopausal status.
- While the MONALEESA-7 study was conducted to assess the efficacy and safety of ribociclib in combination with hormonal therapy and ovarian function suppression therapy in pre- or perimenopausal patients

Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of included studies.

Study (ClinicalTrials.gov Identifier)	Year	Phase	Participants	No. of patients	Median age (year)	Interventions	Treatment strategy	Median follow-up (months)	Outcomes	
									mPFS (months)	ORR
PALOMA-1 (NCT00721409)	2015	II	Postmenopausal women with ER+/HER-ABC	165	63(64)	Palbociclib +letrozole vs letrozole	First line therapy	29.6	20.2 vs 10.2	42.9% vs 33.3%
PALOMA-2 (NCT01740427)	2016	III	Postmenopausal women with ER+/HER-ABC	666	62(61)	Palbociclib +letrozole vs letrozole	First line therapy	23	24.8 vs 14.5	42.1% vs 34.7%
PALOMA-3 (NCT01942135)	2016	III	Women with HR+/HER-ABC	521	57(56)	Palbociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	Subsequent line therapy	8.9	9.5 vs 4.6	19% vs 9%
MONARCH-2 (NCT02107703)	2017	III	Women with HR+/HER-ABC	669	59(62)	Abemaciclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	Subsequent line therapy	19.5	16.4 vs 9.3	35.2% vs 16.1%
MONARCH-3 (NCT02246621)	2017	III	Postmenopausal women with HR+/HER-ABC	493	63(63)	Abemaciclib + NSAI vs placebo + NSAI	First line therapy	17.8	NR vs 14.7	48.2% vs 34.5%
MONALEESA-2 (NCT01958021)	2016	III	Postmenopausal women with HR+/HER-ABC	668	62(63)	Ribociclib + letrozole vs placebo + letrozole	First line therapy	15.3	NR vs 14.7	40.7% vs 27.5%
MONALEESA-7 (NCT02278120)	2017	III	Pre- or peri-menopausal women with HR+/HER2- ABC	672	,	Ribociclib + ET(tamoxifen/NSAI + goserelin) vs placebo + ET	First line ET	19.2	23.8 vs 13.0	51.0% vs 36.0%*

* ORR in patients with measurable disease.

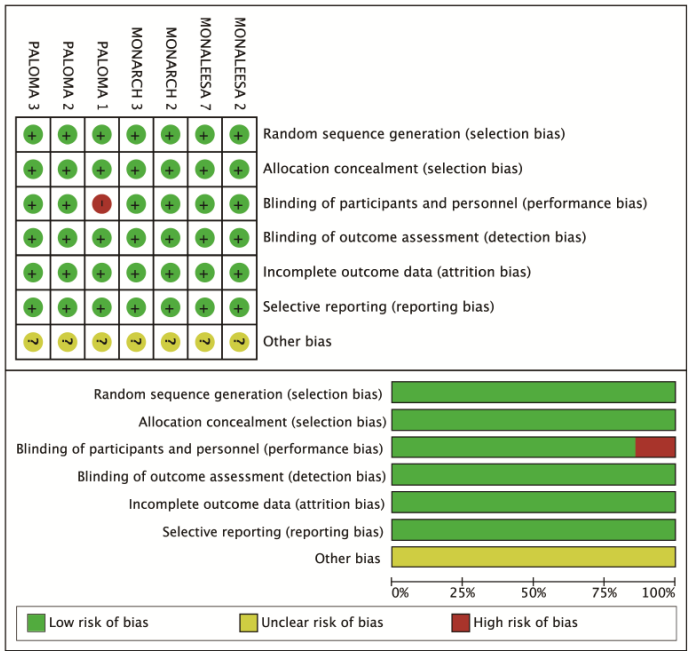
ER+: Estrogen receptor positive; HR+: Hormonal receptor positive; HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2 negative; ABC: Advanced breast cancer; mPFS: Median progression free survival; ORR: Objective response rate; NSAI: Nonsteroidal aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole in MONARCH-3 and MONALEESA-7). ET: Endocrine therapy; NR: Not reached.

Palbociclib: 125mg per day orally for 3 weeks with 1 week off. Abemaciclib: 150mg twice daily orally and continuously. Ribociclib: 600mg per day orally for 3 weeks with 1 week off. Letrozole:1mg per day orally and continuously. Anastrozole: 2.5mg per day orally and continuously. Fulvestrant: 500mg intramuscularly on day 1 and 15 of the first cycle, then on day 1 of every 4 weeks. Tamoxifen: 20mg per day orally and continuously. Goserelin: 3.6mg subcutaneous injection every 28 days. All the drugs were administrated every 4 weeks a cycle.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Qualität der Studien:

Figure 6: Risk of bias for selected publications



Studienergebnisse:

- The HR for PFS for first line therapy was 0.56 (95% CI: 0.48-0.64; P<0.001, I^2=0)
- The pooled relative risk (RR) for objective response rate (ORR) for first line therapy was 1.35 (95% CI: 1.19-1.52; P<0.001, I^2=0)
- A higher rate of AEs in all grades as well as high grades (grade 3/4) were observed in the experimental arms where additional CDK4/6 inhibitors were added to regular hormonal therapy. And the pooled RR for all grade AEs was 1.07 (95% CI: 1.03-1.11; P=0.0002), the heterogeneity was significant (I^2=78%; P=0.0004) thus random effects model was adopted.
- For grade 3/4 AEs, the pooled RR was 2.81 (95% CI: 2.54-3.11; P<0.001) with slight heterogeneity (I2=17.7%; P=0.299). Hematological and gastrointestinal adverse events were the most common side effects of CDK4/6 inhibitors.

Figure 3: Subgroup analyses of pooled HRs for PFS

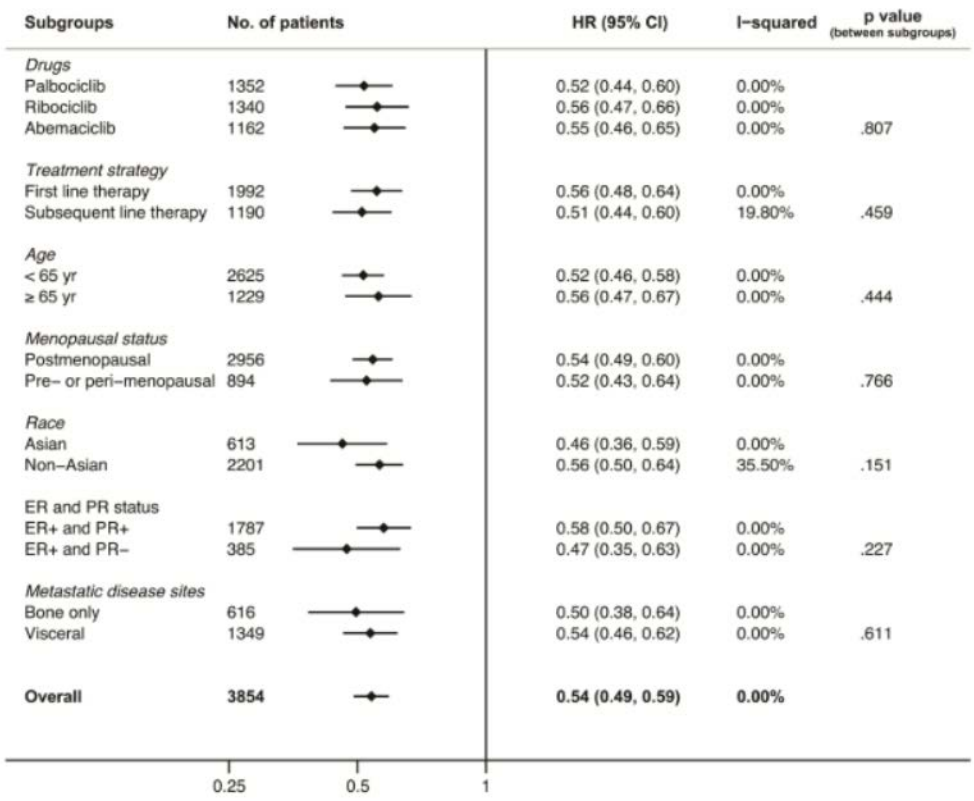
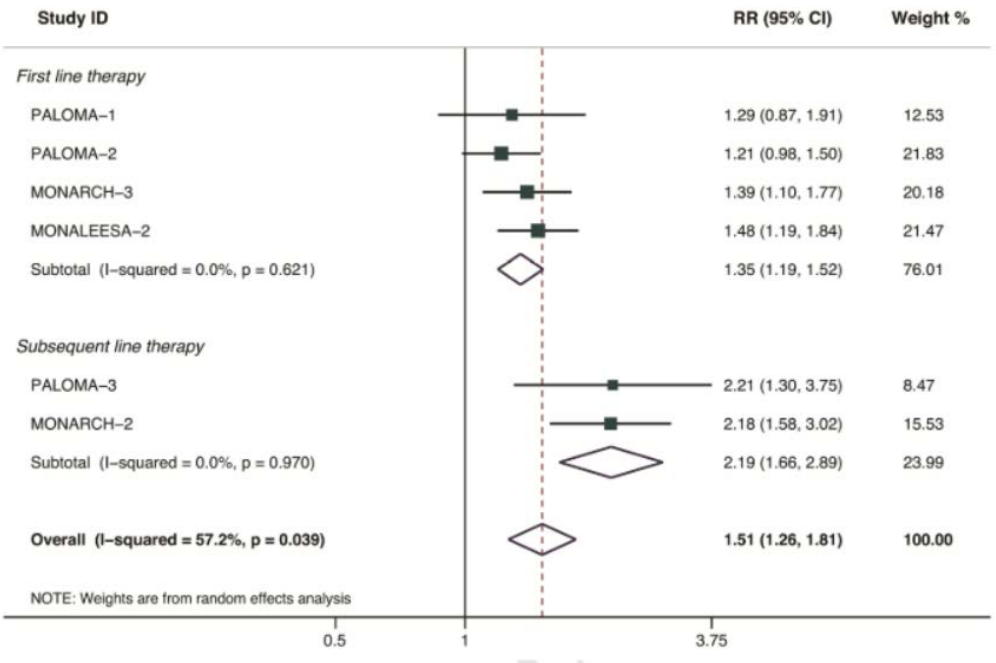


Figure 4: The pooled relative risk (RR) for objective response rate (ORR) among advanced breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis demonstrated that additional use of CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the PFS of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer and improve the ORR with the basis of conventional hormonal therapy. Simultaneously, the combined regimen had higher rate of well-tolerated adverse events.

Huang H-W et al., 2019 [12].

CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer

Fragestellung

The mTOR and CDK4/6 inhibitors added to the armory of second-line options in patients who developed resistance to initial endocrine therapy, but it challenged the optimal management regarding treatment sequence. Direct comparisons between these novel combinations are lacking. Therefore, we conducted a network meta-analysis to indirectly compare the efficacy and toxicity of CDK4/6 inhibitors plus fulvestrant versus everolimus plus exemestane.

Methodik

Population:

- patients with advanced breast cancer progression on prior aromatase inhibitors

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors plus fulvestrant

Komparator:

- everolimus plus exemestane

Endpunkte:

- PFS or time to treatment progression

Recherche/Suchzeitraum:

- published between January 2000 and June 2018; PubMed, Embase; Abstracts: European Society of Medical Oncology and the American Society of Clinical Oncology between 2000 and 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six trials comprising 4063 patients

Charakteristika der Population:

Table 1

Details of trials included in the network analysis.

	EFECT	CONFIRM	SoFEA	BOLERO-2	POLAMA-3	MONARCH-2
Year	2008	2011	2013	2012/2014	2015/2016	2017
Phase	III	III	III	III	III	III
Patient N	693	733	723	724	521	669
Prior endocrine therapy required	Metastatic setting: PD during therapy Adjuvant setting: progression during/ ≤6 mo after end of ET	Metastatic setting: ET for PD>12 mo after adjuvant ET or de novo disease Adjuvant setting: progression during/ ≤12 mo after end of ET	Metastatic setting: PD ≥6 mo on therapy Adjuvant setting: PD ≥12 mo on ET	Metastatic setting: PD during/≤1 mo after the end of therapy Adjuvant setting: progression during/ ≤12 mo after end of ET	Metastatic setting: PD during/≤1 mo after the end of therapy Adjuvant setting: progression during/≤12 mo after end of ET	Metastatic setting: PD during therapy Adjuvant setting: progression during/≤12 mo after end of ET
Prior AI (%)	100	43	100	100	85.8	69.5
Treatment arm 1	FUL 250mg/mo	FUL 500mg/mo	FUL 250mg/mo ANA 1mg/d	EVE 10mg/d EXE 25mg/d	PAL 125/d, 3wks on, 1wk off; FUL 500mg/mo	ABE 150mg/d FUL 500mg/mo
Treatment arm 2	EXE 25mg/d	FUL 250mg/mo	FUL 250mg/mo	EXE 25mg/d	FUL 500mg/mo	FUL 500mg/mo
Treatment arm 3	/	/	EXE 25mg/d	/	/	/

ABE = abemaciclib, AI = aromatase inhibitor, ANA = anastrozole, ET = endocrine therapy, EVE = everolimus, EXE = exemestane, FUL = fulvestrant, mo = month, PAL = palbociclib, PD = progression disease, wk = week.

Qualität der Studien:

- The quality was high in all included trials (Jadad score ≥3).

Studienergebnisse:

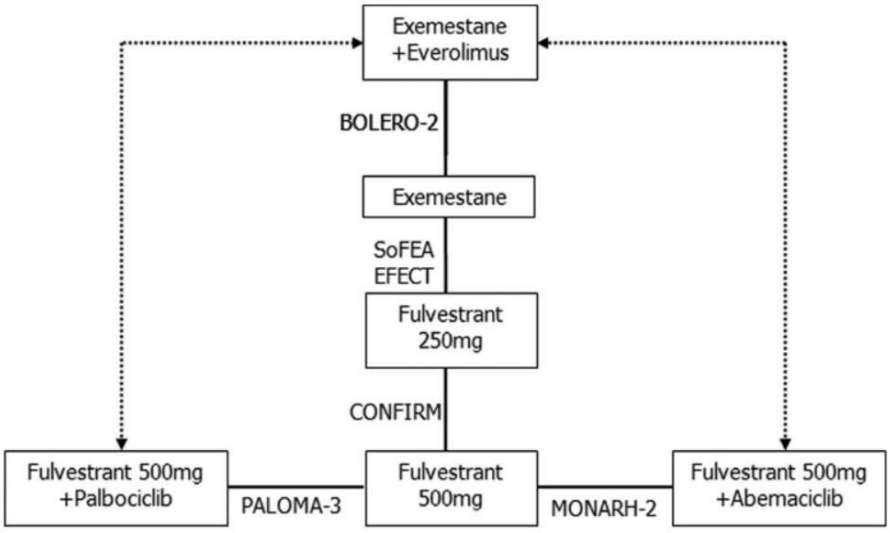


Figure 2. Network of the trials included in the analysis. The boxes denote therapies. Solid lines indicate direct comparisons, and dashed lines indicate indirect comparisons.

- As shown in Figure 2, a network was formed with the 5 comparisons to allow indirectly comparing the combination of palbociclib or abemaciclib plus fulvestrant and the combination of everolimus plus exemestane. Details of the included studies, patient characteristics, and main study outcomes are summarized in Tables 1 and 2. No significant heterogeneity or inconsistencies were found for the whole network (Q=0.01, P=.92); therefore, a fixed-effect method was used for the meta-analysis. Network meta-analysis results for the PFS and response rates are summarized in Figures 3 and 4, respectively. The P-scores for each treatment are presented in Table 3.

Everolimus Exemestane	1.09 (0.82-1.24)	0.94 (0.79-1.11)	0.72 (0.62-0.84)	0.65 (0.58-0.74)	0.64 (0.57-0.72)
	Fulvestrant500 Palbociclib	0.93 (0.78-1.09)	0.71 (0.62-0.82)	0.65 (0.55-0.76)	0.63 (0.54-0.75)
		Fulvestrant500 Abemaciclib	0.77 (0.71-0.84)	0.70 (0.62-0.78)	0.69 (0.61-0.78)
			Fulvestrant500	0.91 (0.85-0.97)	0.89 (0.82-0.97)
				Fulvestrant250	0.98 (0.94-1.03)
					Exemestane

Figure 3. Pooled hazard ratios for disease progression. Treatments in the columns are compared with those in the rows.

Everolimus Exemestane	0.63 (0.21-1.89) 0.60 (0.43-0.83)	0.64 (0.23-1.76) 0.78 (0.58-1.04)	1.39 (0.53-3.64) 1.01 (0.78-1.30)	1.25 (0.53-2.93) 1.16 (0.95-1.41)	1.68 (0.84-3.33) 1.24 (1.12-1.38)
	Fulvestrant500 Palbociclib	1.01 (0.54-1.88) 1.30 (1.03-1.65)	2.21 (1.30-3.75) 1.68 (1.38-2.05)	1.98 (0.99-3.95) 1.93 (1.49-2.51)	2.66 (1.13-6.27) 2.07 (1.52-2.83)
		Fulvestrant500 Abemaciclib	2.18 (1.58-3.02) 1.29 (1.13-1.47)	1.96 (1.13-3.39) 1.48 (1.20-1.83)	2.63 (1.25-5.56) 1.59 (1.21-2.09)
			Fulvestrant500	0.90 (0.58-1.40) 1.15 (0.97-1.36)	1.21 (0.62-2.37) 1.24 (0.97-1.57)
				Fulvestrant250	1.34 (0.81-2.23) 1.07 (0.91-1.27)
					Exemestane

Figure 4. Pooled ORs for response. Treatments in the columns are compared with those in the rows. The first line shows the ORs for overall response rate, and the second line shows the ORs for clinical benefit rates. ORs = odds ratios.

Table 3

P-scores of treatments in the network meta-analysis.

Treatments	PFS	ORR	CBR
Fulvestrant500 + Palbociclib	0.87	0.85	0.99
Everolimus + Exemestane	0.84	0.55	0.49
Fulvestrant500 + Abemaciclib	0.68	0.85	0.79
Fulvestrant500	0.39	0.25	0.47
Fulvestrant250	0.16	0.37	0.18
Exemestane	0.03	0.10	0.04

CBR = clinical benefit rate, ORR = objective response rate, PFS = progression-free survival.

Table 4

Toxicity profile of treatments in each included trial.

	Common grade≥3 AEs with at least 5% incidence	Drug related SAE (%)	Withdrawal rate (%)
EFECT			
Fulvestrant250	Injection-site pain 9.8%, hot flashes 8.8%, nausea 6.8%, fatigue 6.3%	1.1	2
Exemestane	Hot flashes 11.5%, fatigue 10%, nausea 7.5%, arthralgia 5.6%	0.6	2.6
CONFIRM			
Fulvestrant250	—	7.2	2.2
Fulvestrant500	—	9.7	1.6
SoFEA			
Fulvestrant250 + Anastrozole	—	14.8	2.8
Fulvestrant250	Fatigue 5%	22	3.4
Exemestane	Fatigue 5%	29	3.6
BOLERO-2			
Exemestane + Everolimus	Stomatitis 8%, anemia 6%,	13.1	29
Exemestane	—	1.7	5
POLAMA-3			
Fulvestrant500 + Palbociclib	Neutropenia 62%	9.6*	4
Fulvestrant500	—	14.4*	2
MONARCH-2			
Fulvestrant500 + Abemaciclib	Diarrhea 13.3%, neutropenia 26.5%, anemia 7.2%	8.8	15.9
Fulvestrant500	—	1.3	3.1

* AEs of any cause.

- Regarding PFS, the 2 CDK4/6-based combinations showed similar efficacies compared with everolimus plus exemestane. The corresponding P-scores were .87, .84, and .68 for palbociclib plus fulvestrant, abemaciclib plus fulvestrant, and everolimus plus exemestane, respectively. No differences were found in objective response rate (ORR) among the 2 CDK4/6-based combinations and everolimus plus exemestane. For CBR, only palbociclib plus fulvestrant showed improvement compared with everolimus plus exemestane. When excluding either the SoFEA or EFECT studies to form the alternative network, the sensitivity analysis results were generally consistent with those of the original network. The most common grade 3 or 4 adverse events from the treatments in each trial as well as withdrawal due to toxicity are summarized in Table 4. Regarding severe adverse events, compared with everolimus plus exemestane in the network, both CDK4/6-based combinations showed a nonsignificant increasing trend. The ORs were 1.57 (95% CI, 0.57–4.34) and 1.59 (95% CI, 0.53–4.77) for palbociclib plus fulvestrant and abemaciclib plus fulvestrant, respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with everolimus plus exemestane, the combinations of palbociclib or abemaciclib with fulvestrant showed similar efficacies in PFS and no differences in ORR. For the CBR, palbociclib demonstrated improvement, while abemaciclib did not. Incidences of severe adverse events did not significantly differ. A total of 29%, 15.9%, and 4% of patients discontinued everolimus, abemaciclib, and palbociclib, respectively, due to toxicity.

These results suggest similar efficacies between CDK4/6 inhibition and mTOR blockade; however, CDK4/6 inhibitors were associated with favorable toxicity profiles.

Kommentar zum Review:

HR und HER-Status nicht dargelegt/ thematisiert

Lee C-H et al., 2020 [13].

Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: A network meta-analysis

Fragestellung

Recently, many endocrine therapies have become available for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer. Direct comparisons of these novel treatments to assess their added value, however, are lacking.

Our aim was to synthesize available evidence to compare all current endocrine treatments for hormone receptor-positive / human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. We performed a systematic review to identify available randomized controlled trial evidence.

Methodik

Population:

- postmenopausal patients with HR+(or ER +)/HER2 and local ABC or MBC whose diseases had received prior endocrine treatment

Intervention:

- endocrine therapies (endocrine mono-therapies or combined with biological/ target agents, including all available endocrine therapies)

Komparator:

- nicht präspezifiziert

Endpunkte:

- (1) PFS/time to progression (TTP) (2) Clinical benefit rate (CBR). (3) Objective response rate (ORR) (4) Grade 3/4 adverse events (AEs) (per the Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.03., (5) Treatment discontinuation rate.

Recherche/Suchzeitraum:

- The latest searching date was on October 19, 2018. Embase, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials; protocols from clinicaltrial.gov to establish the eligibility of available evidence. Furthermore, specific online websites (FDA website; ASCO; American Association for Cancer Research, including the San Antonio Breast Cancer Symposium; and European Society for Medical Oncology)

Qualitätsbewertung der Studien:

- methodology and categories described in the Cochrane Collaboration Handbook

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 trials and 12,726 patients

Charakteristika der Population:

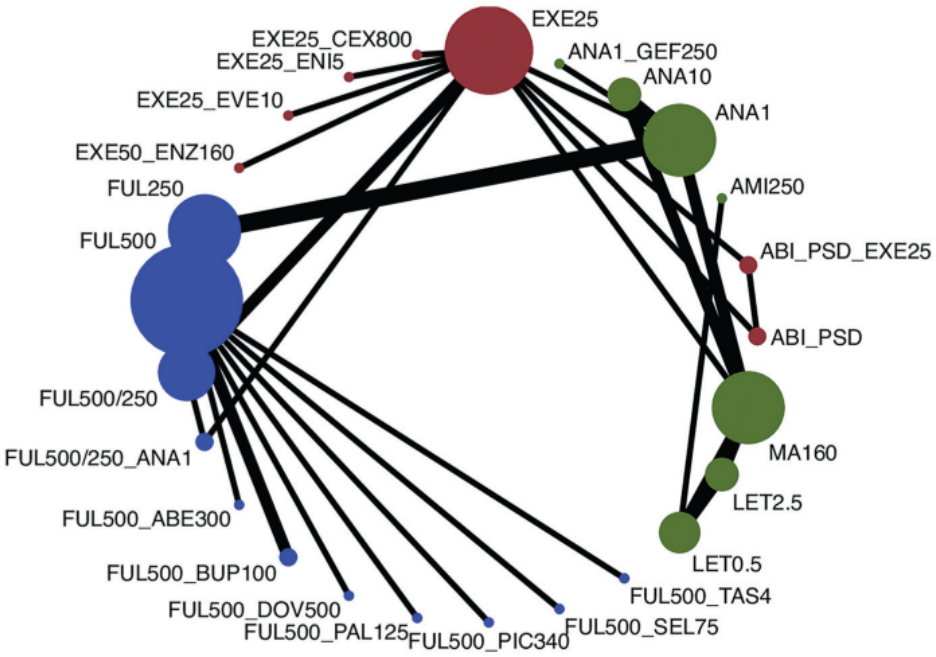
- *Siehe Anhang*
- Single agents
- Anastrozole 1mg; anastrozole 10mg; letrozole 0.5mg; letrozole 2.5mg; exemestane 25mg; fulvestrant 250mg; fulvestrant 500 mg; fulvestrant 500mg followed by 250mg; aminoglutethimide 250mg; megestrol acetate 160mg.
- Aromatase inhibitor-based therapies

- Anastrozole 1mg + gefitinib 500mg; anastrozole 1mg + fulvestrant 250mg; anastrozole 1mg + fulvestrant 500mg/250 mg; exemestane 25mg + entinostat 5mg; exemestane 25mg + abiraterone acetate + prednisone; exemestane 25mg + celecoxib 800mg; exemestane 25mg + everolimus 10mg; exemestane 50 mg + enzalutamide 160mg.
- Selective ER degraders-based therapies
- Fulvestrant 500mg + palbociclib 125mg; fulvestrant 500mg + abemaciclib 300mg; fulvestrant 500mg + ribociclib 600mg; fulvestrant 500mg + selumetinib 75mg; fulvestrant 500mg + pictilisib 340mg; fulvestrant 500mg + taselisib 4mg; fulvestrant 500mg + dovitinib 500mg; fulvestrant 500mg + buparlisib 100mg.

Qualität der Studien:
Daten nicht genannt

Studienergebnisse:

- Figure 2. A Network Graph of evidence used in network meta-analysis. (Directly comparable treatments are linked with a line. Green squares means conventional endocrine therapies; Khaki squares means comparisons of Exemestane; Orange squares means comparisons of Fulvestrant).
- FUL500_PAL125 = Fulvestrant (500 mg) + Palbociclib (125mg); EXE25_ENI5 = Exemestane (25mg) + Entinostat (5mg); EXE25_EVE10 = Exemestane (25mg) + Everolimus (10mg); FUL500_ABE300 = Fulvestrant (500mg) + Abemaciclib (300mg); FUL500_TAS4 = Fulvestrant (500mg) + Taselisib (4mg); FUL500_RIB600 = Fulvestrant (500mg) + Ribociclib (600 mg); FUL500_SEL75 = Fulvestrant (500mg) + Selumetinib (75mg); FUL500_BUP100 = Fulvestrant (500mg) + Buparlisib (100mg); EXE25_CEX800= Exemestane (25mg) + Celecoxib (800mg); ABI_PSD = Abiraterone acetate + Prednisone; EXE25 = Exemestane (25mg); LET0.5 = Letrozole (0.5 mg); FUL500/250== Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg); ABI_PSD_EXE25 = Abiraterone acetate + Prednisone + Exemestane (25mg); FUL500_PIC340 = Fulvestrant (500mg) + Pictilisib (340mg); FUL500_DOV500=Fulvestrant (500mg) + Dovitinib (500mg); FUL500/250_ANA1 = Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg) + Anastrozole (1mg); FUL500 = Fulvestrant (500mg); ANA10 = Anastrozole (10mg); LET2.5 = Letrozole (2.5 mg); FUL250 = Fulvestrant (250mg); EXE50_ENZ160 = Exemestane (50mg) + Enzalutamide (160mg); ANA1_GEF250 = Anastrozole (1mg) + Gefitinib (250mg); MA160 = Megestrol acetate (160mg); ANA1 = Anastrozole (1mg); AMI250 = Aminoglutethimide (250mg).

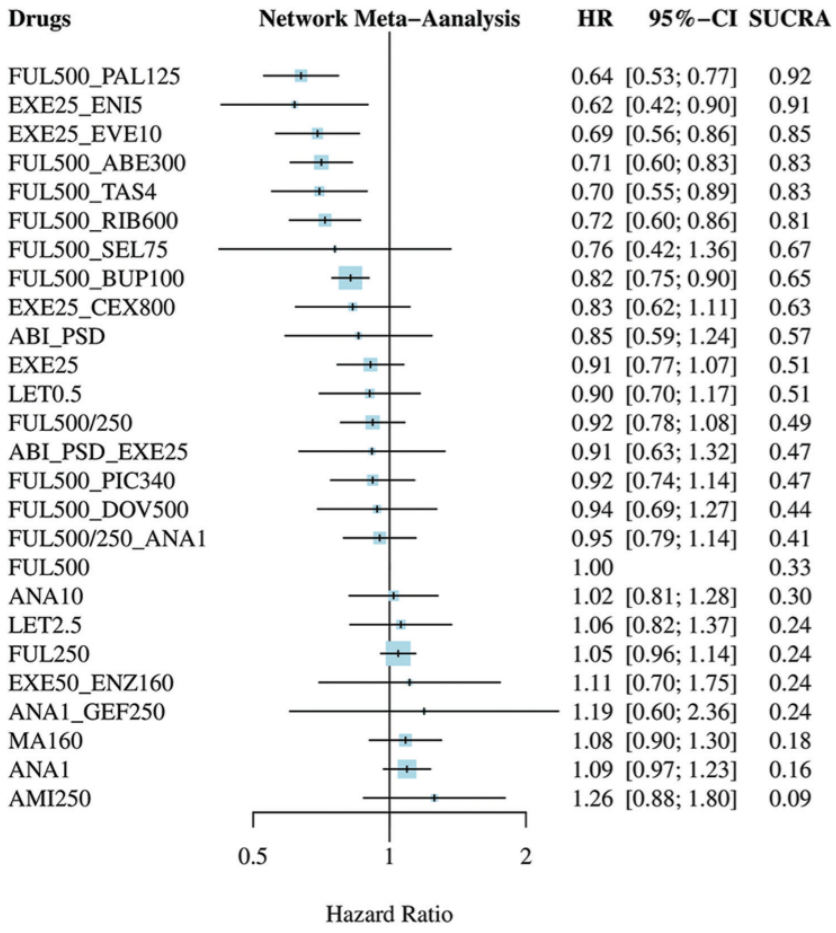


- PFS
- Figure 3A presents the NMA results of PFS from a total of 32 studies (27 arms, 12,726 cases), in which fulvestrant 500mg was the reference. All treatments were sorted on the basis of their ranking along with their HR and 95% CI in comparison with that of fulvestrant 500mg. The probability scores for being the most effective treatment were also listed. A total of 7 combination therapies had significantly prolonged PFS with HRs ranging from 0.62 to 0.82 compared with intramuscular fulvestrant 500mg alone (Fig. 3A). Among the significant findings, 2 therapies were based on exemestane 25mg. For 1, exemestane 25mg combined with entinostat 5mg had a lower HR than fulvestrant 500mg (HR: 0.62, 95% CI: 0.42–0.90, SUCRA: 91%). For another, exemestane 25mg combined with everolimus 10mg also resulted in a better PFS than fulvestrant 500mg (HR: 0.69, 95% CI: 0.56– 0.86, SUCRA: 85%). The other 5 significant findings were 5 fulvestrant-based therapies. The first one was fulvestrant 500mg combined with palbociclib 125mg (HR: 0.64, 95% CI: 0.53– 0.77, SUCRA: 92%), the second was fulvestrant 500mg combined with abemaciclib 300mg (HR: 0.71, 95% CI: 0.60– 0.83, SUCRA: 83%), the third was fulvestrant 500mg combined with taselisib 4mg (HR: 0.70, 95% CI: 0.55–0.89, SUCRA: 83%), the fourth was fulvestrant 500mg combined with ribociclib 600mg (HR: 0.72, 95% CI: 0.60–0.86, SUCRA: 81%), and the fifth was fulvestrant 500mg combined with buparlisib 100mg (HR: 0.82, 95% CI: 0.75–0.90, SUCRA: 65%). Briefly, the top 3 therapies for PFS among ABC/MBC were fulvestrant 500mg plus palbociclib 125mg, exemestane 25 mg plus entinostat 5mg, and exemestane 25mg plus everolimus 10mg. The inconsistency was not serious in the NMA of PFS although
- the design-by-treatment interaction model reached statistical significance. The design-by-treatment interaction model reflected inconsistency between designs (Q: 11.15, p: 0.025) though there was no significance in within designs (Q: 9.85, p: 0.454) (…). We followed significant findings to check the inconsistency contributors. Then, we found similar trends between network estimates and direct estimates (…).

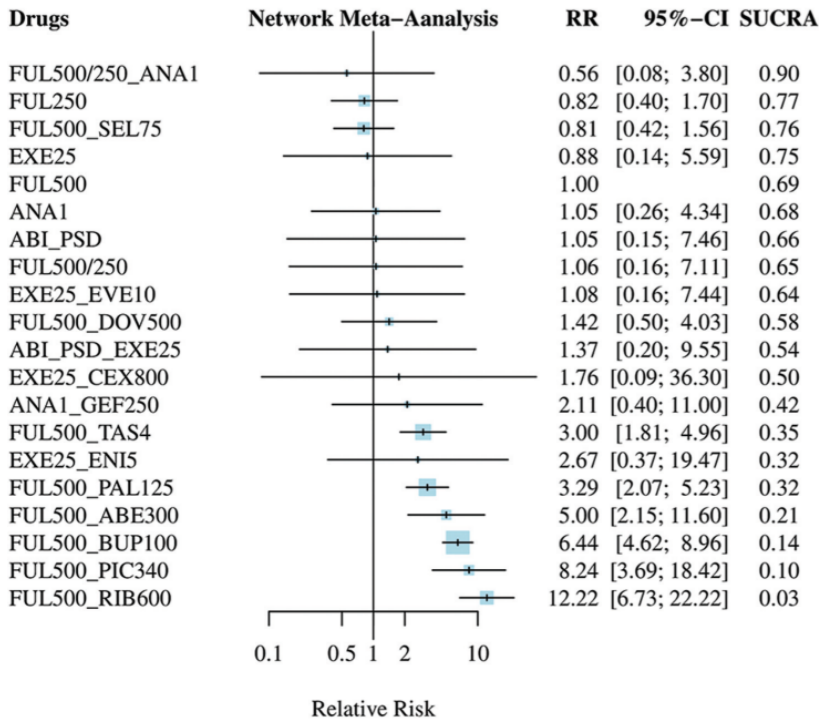
Figure 3. The network meta-meta-analyses results (presented as hazard ratio).
(A) Forest plot of progression free survival (Cumulative ranking).
(B) Forest plot of adverse events (Cumulative ranking).
FUL500_PAL125 = Fulvestrant (500mg) + Palbociclib (125mg); EXE25_ENI5 = Exemestane (25mg) + Entinostat (5mg); EXE25_EVE10 = Exemestane (25mg) + Everolimus (10mg); FUL500_ABE300 = Fulvestrant

(500mg) + Abemaciclib (300mg); FUL500_TAS4 = Fulvestrant (500 mg) + Taselisib (4mg); FUL500_RIB600 = Fulvestrant (500mg) + Ribociclib (600mg); FUL500_SEL75 = Fulvestrant (500mg) + Selumetinib (75mg); FUL500_BUP100 = Fulvestrant (500mg) + Buparlisib (100mg); EXE25_CEX800 = Exemestane (25mg) + Celecoxib (800mg); ABI_PSD = Abiraterone acetate + Prednisone; EXE25 = Exemestane (25mg); LET0.5 = Letrozole (0.5 mg); FUL500/250 = Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg); ABI_PSD_EXE25 = Abiraterone acetate + Prednisone + Exemestane (25mg); FUL500_PIC340 = Fulvestrant (500mg) + Pictilisib (340mg); FUL500_DOV500 = Fulvestrant (500mg) + Dovitinib (500mg); FUL500/250_ANA1 = Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg) + Anastrozole (1mg); FUL500 = Fulvestrant (500mg); ANA10 = Anastrozole (10mg); LET2.5 = Letrozole (2.5 mg); FUL250 = Fulvestrant (250mg); EXE50_ENZ160 = Exemestane (50mg) + Enzalutamide (160mg); ANA1_GEF250 = Anastrozole (1mg) + Gefitinib (250mg); MA160 = Megestrol acetate (160mg); ANA1 = Anastrozole (1mg); AMI250 = Aminoglutethimide (250mg). CI=confidence interval, HR=hazard ratio, RR=risk ratio, SUCRA=surface under the cumulative ranking curve.

A)

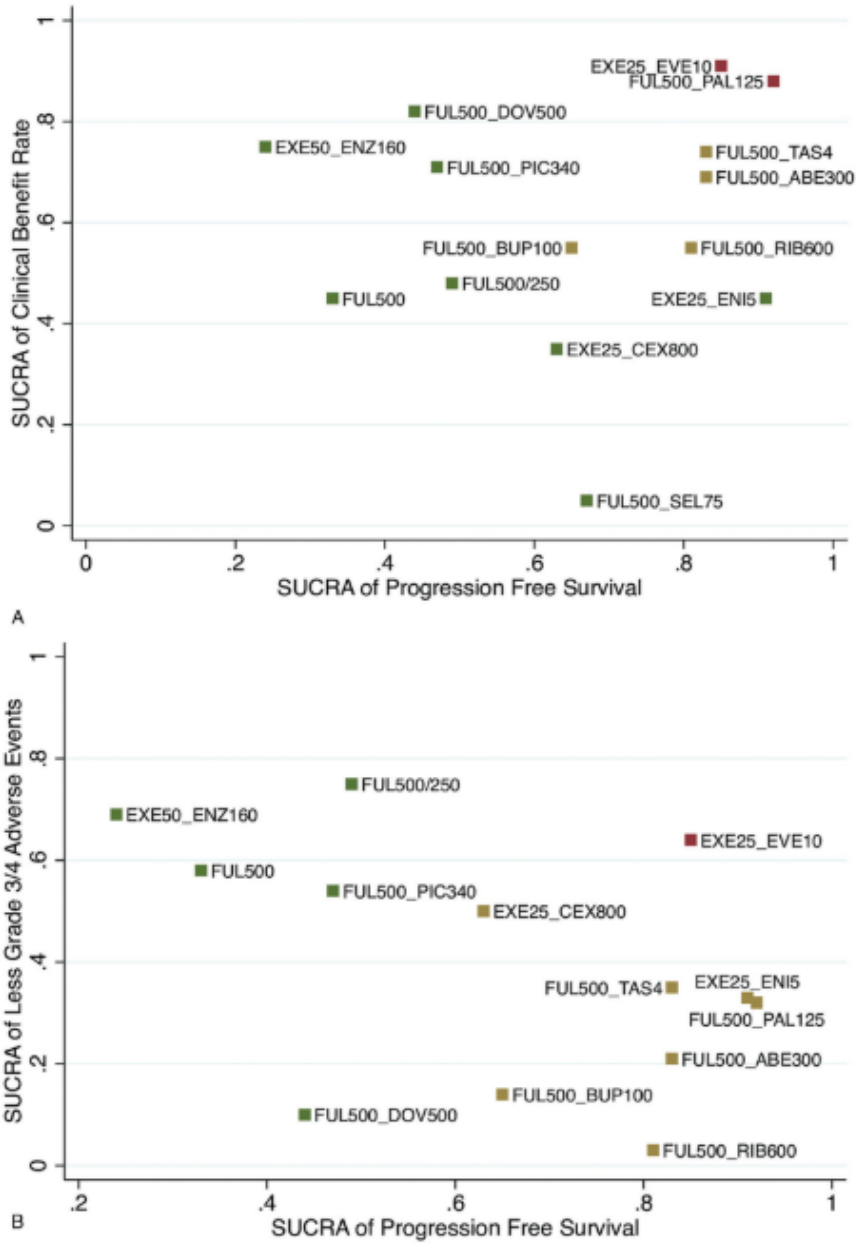


B)



- CBR and overall response rate (ORR)
- We further explored the results of CRB and ORR (…).Exemestane 25mg plus everolimus 10mg was found to be the best meaningful therapy both in CBR (risk ratio: 1.84, 95% CI: 1.21–2.80, SUCRA: 91%) and ORR (risk ratio: 6.05, 95% CI: 1.75–20.87, SUCRA: 97%). Fulvestrant 500mg combined with palbociclib 125mg, or abemaciclib 300mg, or taselisib 4mg, or dovitinib 500mg all revealed both better efficacies in CBR and ORR than fulvestrant 500mg alone. However, the difference in CBR or ORR between the combination of exemestane 25mg plus entinostat 5mg with fulvestrant 500mg alone were not significantly different (see Table, Supplemental Digital Content 7, http://links.lww.com/MD/D987, which illustrates the Summary of clinical benefit rate and overall response rate, Supplemental Digital Content 8, http://links.lww.com/MD/D988, which illustrates the NMA of secondary outcomes).
- Grade 3/4 and treatment discontinuation
- In the safety evaluation, 6 fulvestrant 500-mg-based therapies combined with either CDK 4/6 or PIK3 inhibitors all showed statistically significant increases in the risk of grade 3/4 AEs. Fulvestrant 500-mg-based therapies combined with palbociclib 125mg, abemaciclib 300mg, taselisib 4mg, ribociclib 600mg, pictilisib 340mg, or buparlisib 100mg increased the risk of grade 3/4 AEs more than 3 times as they were compared with fulvestrant 500mg alone, the risk ratios ranged from 3.00 to 12.22 (…).
- We generated 2 scatter plots: one combined PFS with CBR to distinguish the true clinical efficacy, and the other put PFS and grade 3/4 AEs together to consider efficacy and safety together. When assessing the effect of CRB and PFS together, fulvestrant 500mg plus palbociclib 125mg and exemestane 25mg plus everolimus 10mg were the top 2 choices for postmenopausal pretreated ABC/MBC patients (Fig. 4A). If safety was the top priority, exemestane 25mg plus everolimus 10mg was the optimal therapy (Fig. 4B).

Figure 4. Scatter plots of network meta-analyses, presenting with cumulative SCRUA values (the closer to 1.0, the better).
(A) Association of progression free survival (X-axis) and clinical benefit rate (Y-axis).
(B) Association of progression free survival (X-axis) and grade 3/4 adverse events (Y-axis).
FUL500_PAL125 = Fulvestrant (500mg) + Palbociclib (125mg); EXE25_ENI5 = Exemestane (25mg) + Entinostat (5mg); EXE25_EVE10 = Exemestane (25mg) + Everolimus (10mg); FUL500_ABE300 = Fulvestrant (500mg) + Abemaciclib (300mg); FUL500_TAS4 = Fulvestrant (500mg) + Taselisib (4mg); FUL500_RIB600 = Fulvestrant (500mg) + Ribociclib (600mg); FUL500_SEL75 = Fulvestrant (500mg) + Selumetinib (75mg); FUL500_BUP100 = Fulvestrant (500mg) + Buparlisib (100mg); EXE25_CEX800 = Exemestane (25mg) + Celecoxib (800mg); ABI_PSD = Abiraterone acetate + Prednisone; EXE25 = Exemestane (25mg); LET0.5 = Letrozole (0.5 mg); FUL500/250 == Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg); ABI_PSD_EXE25 = Abiraterone acetate + Prednisone + Exemestane (25mg); FUL500_PIC340 = Fulvestrant (500mg) + Pictilisib (340mg); FUL500_DOV500 = Fulvestrant (500mg) + Dovitinib (500mg); FUL500/250_ANA1 = Loading Fulvestrant (500mg) and follow by Fulvestrant (250mg) + Anastrozole (1mg); FUL500 = Fulvestrant (500mg); ANA10 = Anastrozole (10mg); LET2.5 = Letrozole (2.5 mg); FUL250 = Fulvestrant (250mg); EXE50_ENZ160 = Exemestane (50mg) + Enzalutamide (160mg); ANA1_GEF250 = Anastrozole (1mg) + Gefitinib (250 mg); MA160 = Megestrol acetate (160mg); ANA1 = Anastrozole (1mg); AMI250 = Aminoglutethimide (250mg).



Anmerkung/Fazit der Autoren

On the basis of this analysis, the 2 combinations of exemestane plus everolimus and fulvestrant plus palbociclib were the best treatment options.

Piezzo M et al., 2020 [20].

Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

The introduction ofCDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy (ET) represents the most relevant advance in the management of hormone receptor (HR) positive, HER2-negative metastatic breast cancer over the last few years. This meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) is aimed to better characterize the efficacy of CDK4/6 inhibitors in some relevant subgroups and to test heterogeneity between different compounds with a particular focus on their ability to improve overall survival (OS).

Methodik

Population:

- Patients with HR-positive/HER2-negative advanced or metastatic BC

Intervention:

- selective inhibitor of CDK4/6 (palbociclib, ribociclib or abemaciclib)

Komparator:

- standard of care (SOC) treatment ± placebo)
- standard of care (SOC) treatment included ET only, such as aromatase inhibitors (i.e., anastrozole, letrozole, exemestane), oestrogen receptor modulators (i.e., tamoxifen) or selective oestrogen receptor downregulators (i.e., fulvestrant)

Endpunkte:

- primary outcome of interest (PFS/TTP reported in terms of HR and related CIs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed and the Cochrane databases; Research was restricted from January 2010 until June 30, 2019, but two additional results, relevant to assess overall survival, were added: MONALEESA-3 and MONARCH-2, presented at the European Society for Medical Oncology Meeting (ESMO) in September 2019
- A computerized search was also run in order to identify abstracts and presentations of relevant unpublished studies, reported at the Annual Meetings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABC), and at ESMO meetings over the last three years. Additional studies were hand-searched on Clinicaltrials.gov.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs; 4580 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included studies.

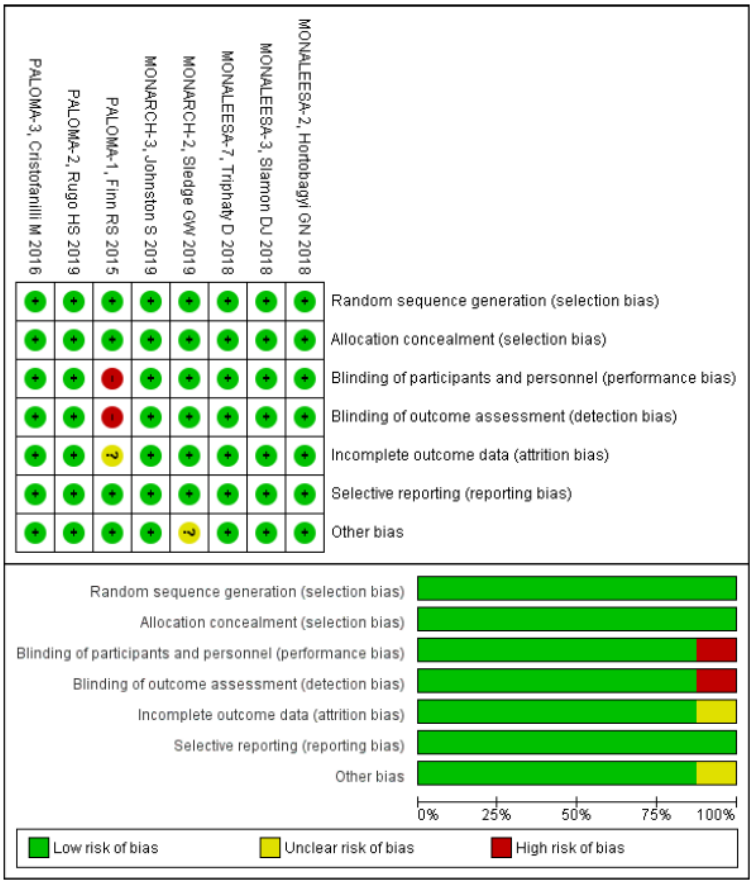
First Author, Year (Study Name)	Phase	Population	Experimental Arm (n)	Control Arm (n)	Endocrine Status	Median PFS Exp Arm	Median PFS Ctrl Arm	HR (95% CI)
Hortobagyi GN, 2018 (MONALEESA-2)	III	Post-menopausal AI-sensitive	Ribociclib + Letrozole (334)	Letrozole + Placebo (334)	Sensitive	25.3 (23.0–30.3)	16 (13.4–18.2)	0.568 (0.457–0.704)
Slamon DJ, 2018 (MONALEESA-3)	III	Post-menopausal AI-sensitive/resistant	Ribociclib + Fulvestrant (484)	Fulvestrant + Placebo (242)	Mixed	20.5 (18.5–23.5)	12.8 (10.9–16.3)	0.593 (0.480–0.732)
Tripathy D, 2018 (MONALEESA-7)	III	Pre-menopausal AI-sensitive	Ribociclib + Tamoxifene or NSAI (335)	Placebo + Tamoxifene or NSAI (337)	Mixed	23.8 (19.2–NR *)	13.3 (11.0–16.4)	0.553 (0.441–0.694)
Sledge GW, 2019 (MONARCH-2)	III	Pre/Post-menopausal AI-resistant	Abemaciclib + Fulvestrant (446)	Fulvestrant + Placebo (223)	Resistant	16.4 (not reported)	9.3 (not reported)	0.553 (0.449–0.681)
Johnston S, 2019 (MONARCH-3)	III	Pre/Post-menopausal AI-sensitive	Abemaciclib + NSAI (328)	Placebo + NSAI (165)	Sensitive	28.1 (not reported)	14.7 (not reported)	0.540 (0.418–0.698)
Finn RS, 2015 (PALOMA-1)	II	Pre/Post-menopausal AI-sensitive	Palbociclib + Letrozole (84)	Letrozole (81)	Sensitive	20.2 (13.8–27.5)	10.2 (5.7–12.6)	0.488 (0.319–0.748)
Rugo HS, 2019 (PALOMA-2)	III	Pre/Post-menopausal AI-sensitive	Palbociclib + Letrozole (444)	Letrozole (222)	Sensitive	27.6 (22.4–30.3)	14.5 (12.3–17·1)	0.563 (0.461–0.687)
Cristofanilli M, 2016 (PALOMA-3)	III	Pre/Post-menopausal AI-resistant	Palbociclib + Fulvestrant (521)	Fulvestrant + Placebo (347)	Resistant	9.5 (9.2–11.0)	4.6 (3.5–5.6)	0.46 (0.36–0.59)

* NR, not reached.

Qualität der Studien:

- Overall, the risk of selection, performance, attrition, detection, and reporting bias was very low because all trials were double blind, with the exception of the PALOMA-1 study that was a phase II, open-label study.

Figure S2. Risk of bias for selected studies: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study



Studienergebnisse:

- PFS
- PFS hazard ratios were directly available for all included studies. Single study HRs ranged from 0.46 to 0.59 and were all statistically significant. Pooled analysis showed a statistically significant improvement in PFS for patients treated with the CDK4/6 inhibitor in combination with ET versus patients treated with ET alone (HR 0.547 [95% CI 0.504, 0.594], p-value < 0.0001). Both a fixed-effect model and a random-effect model were implemented, as initially planned if no heterogeneity between studies was detected (Iˆ2 0%; chiˆ2 2.95, p 0.89) or publication bias (Egger test, p 0.09).
- AI Sensitivity and Treatment-Free Interval (TFI) Based on the aforementioned definitions, we pooled PFS estimates for AI-sensitive patients and AI-resistant patients among all trials included in this analysis. Patients with de novo disease were considered a separate group. A total of 5329 patients were included in this group, of which 2852 were AI-sensitive, 1536 were AI-resistant, and 941 patients had de novo disease. MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONARCH-3, PALOMA-1, and PALOMA-2 studies enrolled exclusively AI-sensitive patients while MONARCH-2 and PALOMA-3 enrolled AI-resistant patients only; MONALEESA-3 enrolled both sensitive and resistant patients. It also enrolled ‘de novo’ patients (19% of the total), but separate estimates for these patients are not available. ‘De novo’ patients of the MONALEESA-3 trial were therefore included in the AI-sensitive group for the purpose of this meta-analysis. No between-group difference was observed (Iˆ2 0%; chiˆ2 4.92, p-value 0.960). The pooled HRs were very similar in AI-sensitive and ‘de novo’ AI-resistant patients. The treatment-free interval (TFI) was defined as the time from the end of the adjuvant therapy
- to randomization. TFI was analyzed at four time points: ≤24 months, >24 months, ≤36 months, and >36 months. Overall, 1391 patients were included in this analysis, of which 199 had a TFI ≤ 24 months, 686 had a TFI > 24 months, 244 had a TFI ≤ 36 months, and 262 had a TFI > 36 months. No significant heterogeneity was observed (Iˆ2 0%; chiˆ2 6.22, p-value 0.622). The pooled analysis confirms the beneficial effect of adding theCDK4/6 inhibitor to standardET regardless the treatment-free interval. The estimated pooled HRs according the AI-sensitivity and TFI are shown in Figure 1.

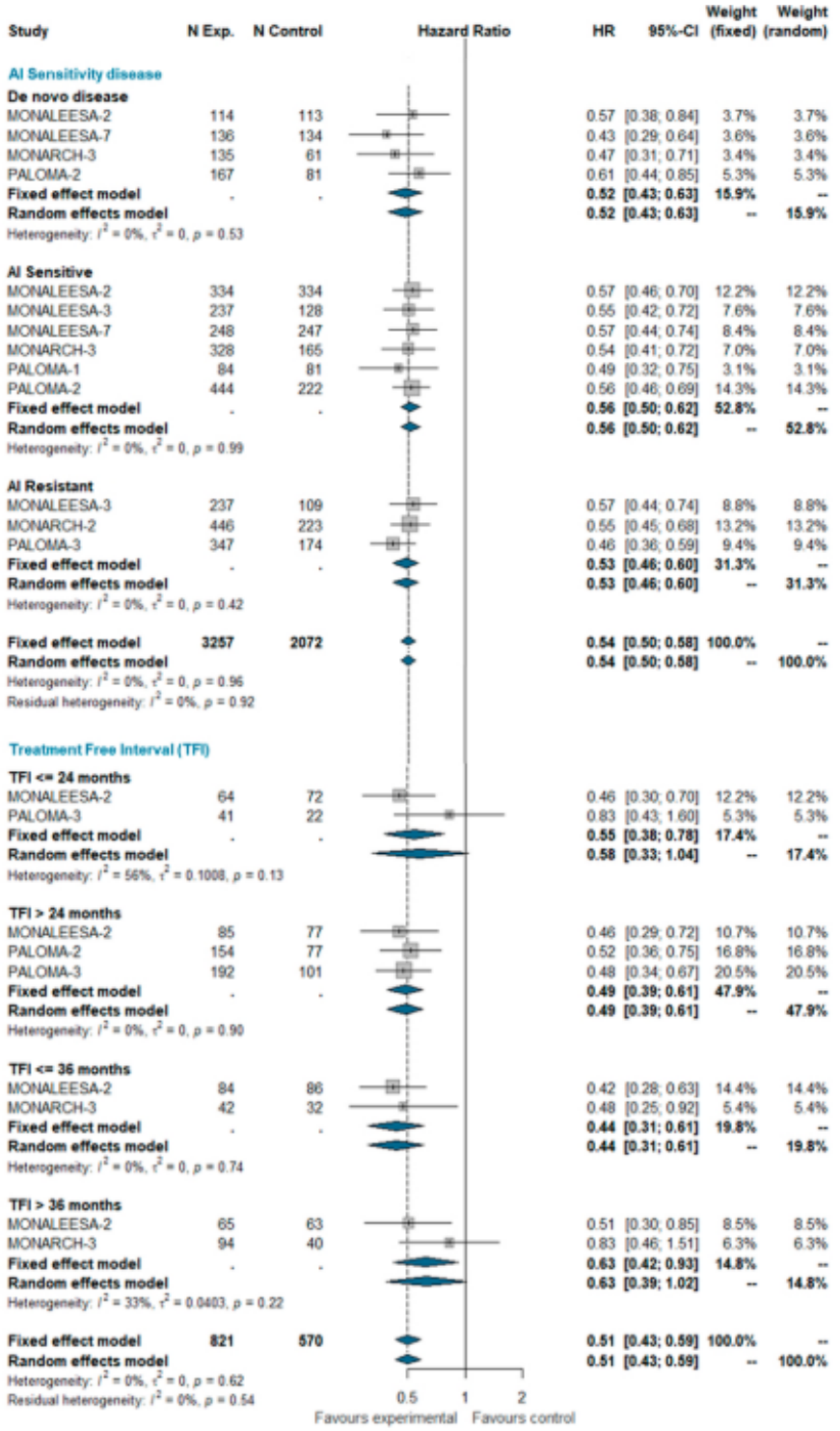
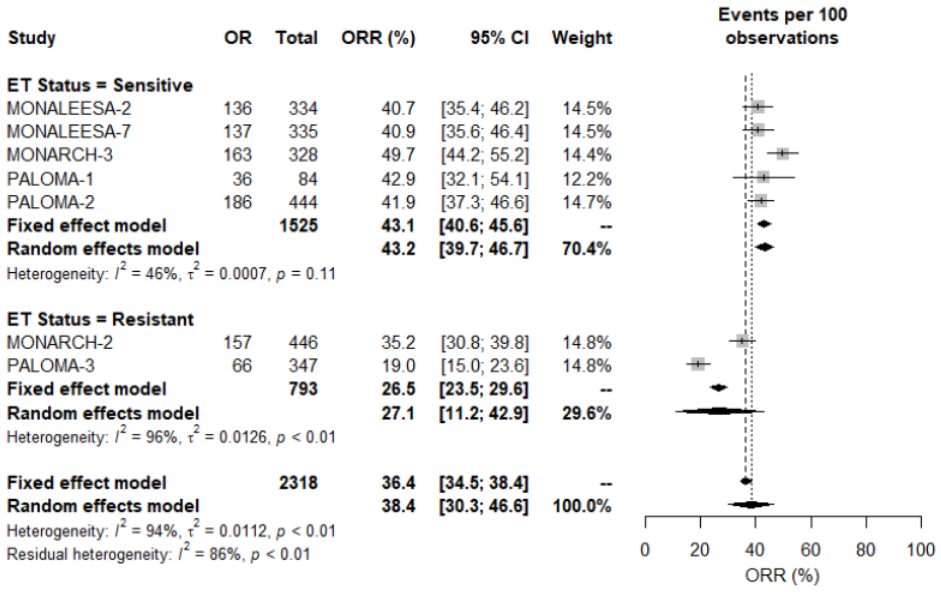


Figure 1. Pooled comparison of PFS according endocrine sensitivity (de novo disease, AI sensitive, AI resistant) and treatment-free interval (TFI <= 24 months, TFI > 24 months, TFI <= 36 months, TFI > 36 months). Abbreviations: PFS: progression free survival; N exp: number of patients randomized in experimental arm; N control: number of patients randomized in control arm; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; AI: aromatase inhibitors; TFI: treatment free interval).

- Objective Response
- ORR data were available for all studies. Pooled estimates of ORR were summarized as bar plots; forest plots are available as Supplemental Data. Figure 3 shows the bar plot of

pooled ORR in all randomly assigned patients and in patients with measurable disease according to AI sensitivity. Overall, 2318 patients treated with the CDK 4/6 inhibitor plus ET and 1536 patients treated with ET alone were included in this analysis, while 1781 patients had measurable disease (1195 treated with the CDK 4/6 inhibitor + ET and 586 treated with ET alone). The meta-analysis shows an increased ORR in patients treated with CDK 4/6 inhibitors, both in AI-sensitive (pooled ORR = 43.3% for CDK4/6 inhibitor-treated patients) and AI-resistant groups (pooled ORR = 26.5% for CDK4/6 inhibitor-treated patients). Patients treated with the CDK 4/6 inhibitor reached a pooled ORR of 55% in the AI-sensitive group and 35.6% in the AI-resistant group.

Figure S6. Meta-analysis of objective response rate (ORR) in patients treated with CDK 4/6 inhibitor plus endocrine therapy according AI-sensititvity



A meta-analysis of single proportions was carried out to obtain the pooled estimate of ORR in patients treated with CDK 4/6 inhibitor plus endocrine therapy according their AI-sensititvity.

- Overall Survival
- Overall survival (OS) data were available only for MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, MONARCH-2, PALOMA-1, and PALOMA-3 trials [24,27,28,35–37]. This analysis included a total of 3421 patients, of which 2030 were treated with CDK 4/6 inhibitors and 1391 were treated with ET alone. The pooled HR indicates a statistically significant reduction in the risk of dying for patients receiving the CDK4/6 inhibitor (HR 0.763 [95% CI 0.683; 0.852], p-value < 0.0001); this effect is independent of whether patients were AI sensitive or not. When grouped by CDK4/6 inhibitor, a statically significant reduction in the hazard of dying was apparent for ribociclib and abemaciclib only, but not for palbociclib (Figure 4). However, the test for heterogeneity (Iˆ2 0%; chiˆ2 1.44, p-value 0.919) suggests that discrepant OS results among different CDK4/6 inhibitors may be explained by chance.

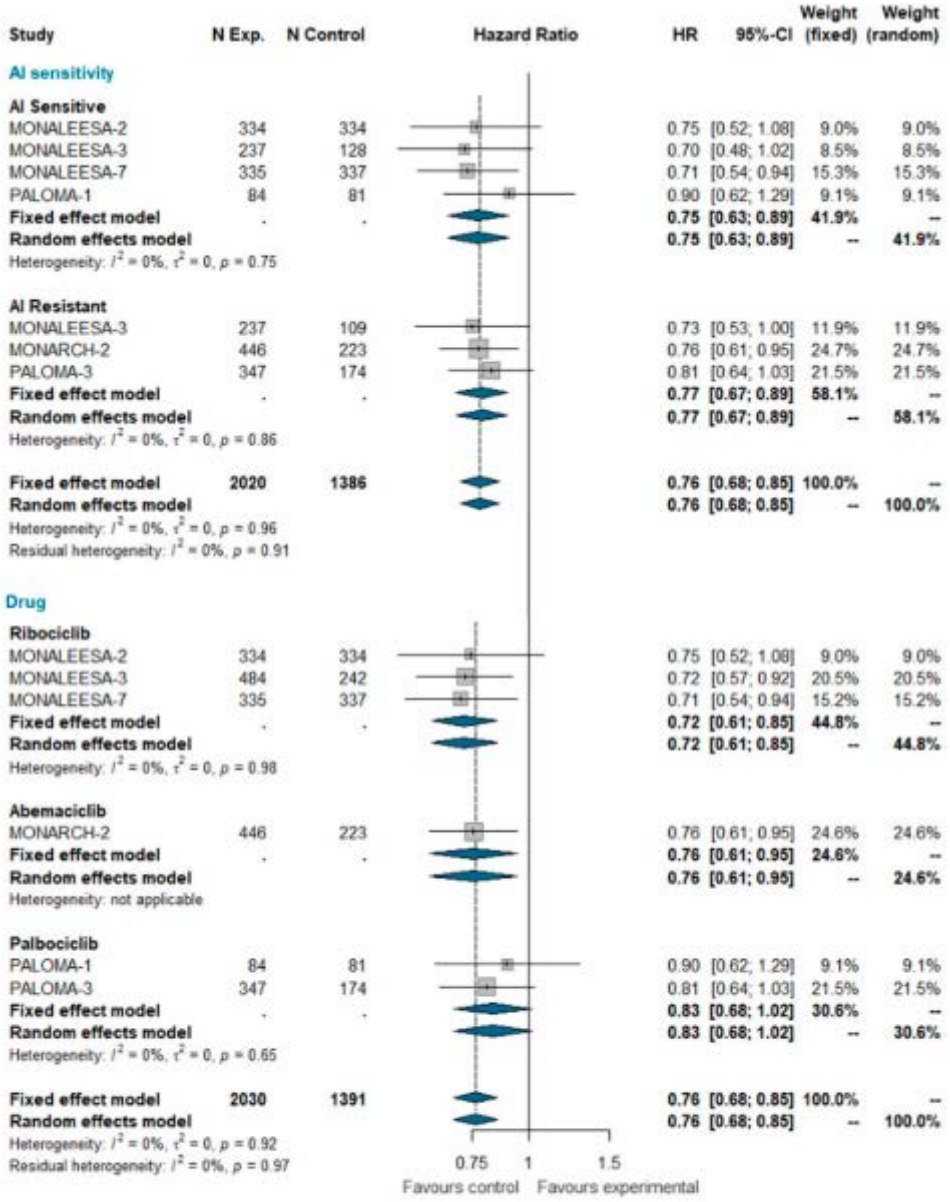


Figure 4. Meta-analysis of overall survival grouped by AI sensitivity (AI sensitive versus AI resistant) and CDK 4/6 inhibitor (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib). Abbreviations: OS: overall survival; N exp: number of patients randomized in experimental arm; N control: number of patients randomized in control arm; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; AI: aromatase inhibitors).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adding a CDK4/6 inhibitor to ET is beneficial in terms of PFS, irrespective of the presence or not of visceral metastases, the number of metastatic sites, and the length of the treatment-free interval (TFI). The addition of CDK4/6 inhibitors produces a significant OS improvement, both in aromatase inhibitor (AI)-sensitive (HR 0.75, 95% CI) and AI-resistant patients (HR 0.77, 95% CI [0.67–0.89]). Pooled data from each single drug show that palbociclib remains the only class member not showing a statistically significant HR for OS (HR 0.83, 95% CI [0.68–1.02]).

Schettini F et al., 2020 [22].

Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor–Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

Cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors þ endocrine therapy (ET) prolonged progression-free survival as first- or second-line therapy for hormone receptor-positive (HRþ)/HER2-negative metastatic breast cancer prognosis. Given the recent publication of overall survival (OS) data for the 3 CDK4/6-inhibitors, we performed ameta-analysis to identify amore precise and reliable benefit from such treatments in specific clinical subgroups.

Methodik

Population:

- hormone receptor-positive (HRþ)/HER2-negative metastatic breast cancer
- Subgroups of interest were the following: visceral disease (yes vs no), bone-only disease (yes vs no), number of metastatic sites (<3 sites vs >=3), endocrine sensitivity and resistance (yes vs no), previous CT for the metastatic setting (yes vs no), age (<65 vs >= 65 years), and menopausal status (pre-perimenopausal vs postmenopausal). Endocrine resistance and sensitivity were defined according to ESO-ESMO International Consensus Guidelines

Intervention/ Komparator:

- cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors + endocrine therapy (ET)

Endpunkte:

- overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed at the end of October 2019; European Society for Medical Oncology (ESMO) and American Society of Clinical Oncology meetings' and San Antonio Breast Cancer Symposium' online databases were also consulted.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of Bias" tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six studies (3421 patients)

Charakteristika der Population:

- Three out of 6 (50.0%) studies were set in first line, while the remaining (50.0%) were set in first or second line.

Table 1. Characteristics and results of published randomized phase II or III trials of CDK4/6-inhibitors combined with ET in HR+/HER2-negative MBC

	Published randomized Phase II or III trials								
Features	PALOMA 1	PALOMA 2	PALOMA 3	MONALEESA 2	MONALEESA 7	MONALEESA 3	MONARCH 3	MONARCH 2	MONARCH plus
Phase	II	III	III	III	III	III	III	III	III
No. of patients	165	666	521	668	672	726	493	669	463
Treatment	Palbociclib + letrozole vs letrozole	Palbociclib + letrozole vs letrozole -	Palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant (+ GnRHa in pre/peri pts)	Ribociclib + letrozole vs letrozole	Ribociclib + tamoxifen or AI + GnRHa vs tamoxifen or AI + GnRHa	Ribociclib + fulvestrant vs fulvestrant	Abemaciclib + NSAI vs NSAI	Abemaciclib + fulvestrant vs fulvestrant (+ GnRHa in pre/peri pts)	Abemaciclib + NSAI or fulvestrant vs NSAI or fulvestrant
Menopausal status at moment of trial enrollment	Post	Post	Pre/post	Post	Pre	Post	Post	Pre/post	Post
Setting	1st line HR+ HER2− MBC	1st line HR+ HER2− MBC	≥1st line HR+ HER2− MBC	1st line HR+ HER2− MBC	1st line HR+ HER2− MBC	≥1st line HR+ HER2− MBC	1st line HR+ HER2− MBC	≥1st line HR+ HER2− MBC	≥1st line HR+ HER2− MBC
Median PFS, mo	20.2 vs 10.2	24.8 vs 14.5	9.5 vs 4.6	25.3 vs 16.0	23.8 vs 13.0	20.5 vs 12.8	NR vs 14.7	16.4 vs 9.3	NR and 11.5 vs 14.7 and 5.6
PFS HR (95% CI)	0.49 (0.32 to 0.75)	0.58 (0.46 to 0.72)	0.46 (0.36 to 0.59)	0.57 (0.46 to 0.70)	0.55 (0.44 to 0.69)	0.59 (0.48 to 0.73)	0.54 (0.41 to 0.72)	0.55 (0.45 to 0.68)	0.50 (0.35 to 0.72) and 0.38 (0.24 to 0.59)
ORR[a]	43% vs 33%	42% vs 35%	25% vs 11%	43% vs 29%	51% vs 36%	41% vs 9%	59% vs 44%	48% vs 21%	56% and 39% vs 30% and 8%
Median OS, mo	37.5 vs 33.3	NM	35.0 vs 28.0	NR	NR vs 40.9	NR vs 40.0	NM	46.7 vs 37.3	NM
OS HR (95% CI)	0.81 (0.49 to 1.35)	NM	0.81 (0.64 to 1.03)	0.75 (0.52 to 1.08)	0.71 (0.54 to 0.95)	0.72 (0.57 to 0.92)	NM	0.76 (0.61 to 0.95)	NM
Journal/Congress[b]	Lancet Oncol/J Clin Oncol	N Engl J Med	New Engl J Med	Ann Oncol	New Engl J Med	N Engl J Med	J Clin Oncol	JAMA Oncol	Ann Oncol
First author[b]	Finn RS	Finn RS	Turner NC	Hortobagyi G	Im S-A	Slamon DJ	Goetz MP	Sledge GW	Jiang Z
Year[b]	2014/2017	2016	2018	2018	2019	2019	2017	2019	2019

[a]Values are rounded. AI = aromatase inhibitor; CI = confidence interval; ET = endocrine therapy; GnRHa = gonadotropin-releasing hormone agonist; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR = hazard ratio; HR+ = hormone receptor positive; MBC = metastatic breast cancer; NM = not mature; NR = not reached; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; ORR = overall response rate; OS = overall survival; peri = perimenopausal; PFS = progression-free survival; post = postmenopausal; pre = premenopausal; ESMO = European Society for Medical Oncology; ASCO = American Society of Clinical Oncology.
[b]The citations refer to manuscripts with available OS results unless they have not been published yet.

Qualität der Studien:

- The studies included in our analyses did not show any relevant risk of bias within the 7 domains considered.

Studienergebnisse:

- A clear OS benefit was observed in patients without (hazard ratio [HR] = 0.68, 95% confidence interval [CI] = 0.54 to 0.85, I2 = 0.0%) and with visceral involvement (HR = 0.76, 95% CI = 0.65 to 0.89, I2 = 0.0%), with at least 3 metastatic sites (HR = 0.75, 95% CI =0.60 to 0.94, I2 = 11.6%), in an endocrine-resistant (HR = 0.79, 95% CI = 0.67 to 0.93, I2 = 0.0%) and sensitive subset (HR =0.73, 95% CI = 0.61 to 0.88, I2 = 0.0%), for younger than 65 years (HR = 0.80, 95% CI = 0.67 to 0.95, I2 = 0.0%) and 65 years or older (HR = 0.71, 95% CI = 0.53 to 0.95, I2 = 44.4%), in postmenopausal (HR = 0.76, 95% CI = 0.67 to 0.86, I2 = 0.0%) and pre- or perimenopausal setting (HR = 0.76, 95% CI = 0.60 to 0.96, I2 = 0.0%) as well as in chemotherapy-naı¨ve patients (HR = 0.72, 95% CI = 0.55 to 0.93, I2 = 0.0%).

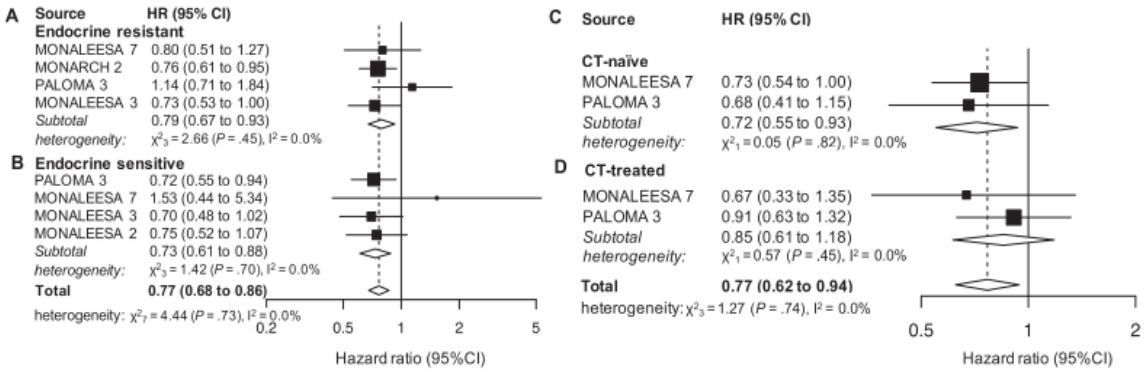
Table 2. Full subgroup analyses results[a]

Variables	No. of Pts	No. of studies	Pooled HR (95% CI)	I^2, %	P_{pooled}	P_H	$P_{sub.\ diff.}$
Age, y	1916	3	0.77 (0.66 to 0.88)	12.0	<.001	.34	.49
<65	1203	3	0.80 (0.67 to 0.95)	0.0	.01	.45	
≥65	713	3	0.71 (0.53 to 0.95)	44.4	.003	.17	
Menopausal status	3417	6	0.75 (0.67 to 0.84)	0.0	<.001	.95	.99
Pre- or perimenopausal	894	3	0.76 (0.60 to 0.96)	0.0	.02	.41	
Postmenopausal	2523	5	0.76 (0.67 to 0.86)	0.0	<.001	.89	
Bone-only disease	1577	3	0.74 (0.62 to 0.89)	0.0	<.001	.61	.47
Yes	492	3	0.82 (0.60 to 1.13)	0.0	.23	.45	
No	1085	2	0.71 (0.58 to 0.88)	0.0	.002	.47	
Metastatic sites	1600	3	0.77 (0.65 to 0.91)	0.0	.002	.63	.74
<3	891	2	0.79 (0.62 to 1.01)	0.0	.06	.63	
≥3	709	3	0.75 (0.60 to 0.94)	11.6	.02	.32	
Previous CT in metastatic setting	979	2	0.77 (0.62 to 0.94)	0.0	.01	.74	.42
Yes	271	2	0.85 (0.61 to 1.18)	0.0	.34	.45	
No	708	2	0.72 (0.55 to 0.93)	0.0	.01	.82	
Visceral involvement	2291	4	0.73 (0.65 to 0.83)	0.0	<.001	.89	.91
No	901	3	0.68 (0.54 to 0.85)	0.0	<.001	.96	
Yes	1390	4	0.76 (0.65 to 0.89)	0.0	<.001	.69	
Endocrine sensitivity status	2834	5	0.77 (0.68 to 0.86)	0.0	<.001	.73	.55
Resistance	1331	4	0.79 (0.67 to 0.93)	0.0	.004	.45	
Sensitive	1503	4	0.73 (0.61 to 0.88)	0.0	.001	.70	

[a]CI = confidence interval; CT = chemotherapy; HR = hazard ratio; P_H = P value for heterogeneity test; P_{pooled} = P value for the pooled analysis; $P_{sub.diff.}$ = P value for subgroup differences; Pts = patients.

- Endocrine Sensitivity Status
- Four studies provided results for the endocrine resistant subset (1331 patients). The effect in the subgroup was statistically significant (HR = 0.79, 95% CI = 0.67 to 0.93, P=.004, I2 = 0.0%; Figure 2A). Four studies (1503 patients) reported results for the endocrine sensitive subset, which was statistically significant as well (HR ¼ 0.73, 95% CI = 0.61 to 0.88, P=.001, I2 = 0.0%; Figure 2B). The overall effect in the joint analysis of the 2 subgroups was also statistically significant (HR = 0.77, 95% CI = 0.68 to 0.86, P<.001, I2 = 0.0%; Figure 2), whereas the between-group difference for the endocrine resistance and sensitive setting was not (P=.55).
- Previous CT for Metastatic Disease
- Two studies reported results for CT-naı¨ve (708) and CTpretreated (271) patients in a metastatic setting. A statistically significant cumulative effect was demonstrated for the first (HR = 0.72, 95% CI = 0.55 to 0.93, P=01, I2 = 0.0%; Figure 2C) but not for the latter group (HR = 0.85, 95% CI = 0.61 to 1.18, P=.34, I2 = 0.0%; Figure 2D). The joint analysis of the 2 subpopulations was statistically significant (HR = 0.77, 95% CI ¼ 0.62 to 0.94, P=.01, I2 = 0.0%; Figure 2), and there was no statistically significant difference between the 2 groups (P=.42).

Figure 2. Pooled overall survival (OS) according to endocrine resistance status and previous chemotherapy (CT). Pooled OS in patients younger than 65 years (A), 65 years or older (B), postmenopause (C) and pre- or perimenopause (D). CI ¼ confidence interval; HR ¼ hazard ratio.



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, CDK4/6-inhibitors plus ET combinations are substantially effective in improving OS in HRþ/HER2-negative MBC as first- or second-line treatment in young or adult (<65 years) as well as in older patients independently from visceral involvement, endocrine sensitivity, and menopausal status. Ribociclib-based combinations might be preferred for the premenopausal setting, because the major contribution on the overall positive subgroup analysis result came from the ribociclib-based MONALEESA 7 trial, which specifically enrolled pre- and perimenopausal patients (a total of 672), whereas the other studies included only contributed with relatively small subgroups of the overall patients enrolled (108 and 114 for PALOMA 3 and MONARCH 3, respectively). On the other hand, abemaciclib-based combinations might be preferred for endocrine-resistant tumors, being the only CDK4/6inhibitor clearly providing a statistically significant effect in this subset. However, it must be considered that this is only speculative, because no currently published data support the superiority of 1 of the 3 molecules, or the same CDK4/6inhibitor with a different ET companion (AI, fulvestrant or tamoxifen), over the others (10,31). Furthermore, the degree of benefit shown across pivotal trials for the intention-to-treat populations is quite similar (3–9).

Thein KZ et al., 2020 [23].

Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The primary objective of our analysis was to determine the risk of VTE with the use of CDKIs plus ET versus ET alone in patients with MBC. Subgroup analyses for RRs for VTE risk were conducted based on different CDKIs; types of ET, or whether CDKIs containing regimen were used as firstline or secondline treatment, in the HR-positive, HER2-negative MBC.

Methodik

<u>Population:</u>

- hormone receptor positive, HER-2 negative, metastatic BC

Intervention:

- CDKIs-based regimen

Komparator:

- nicht eingeschränkt

Endpunkte:

- venous thromboembolism (VTE) as adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search in MEDLINE and EMBASE databases, from inception until 31 August 2019
- hand searched major oncology conferences, especially the American Society of Clinical Oncology and the European Society of Medical Oncology

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias for each study was evaluated by Cochrane RevMan 5.3 software

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCT

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Study	Author (year)	Study type	Study phase	Type of cancer	Line of treatment	Number of patients		Treatments rendered		Number of VTE events	
						CDK 4/6 inhibitor	Control			CDK 4/6 inhibitor	Control
PALOMA 1 [19]	Finn (2015)	Open label, randomized	Phase 2	ER + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	83	77	Palbociclib + letrozole	Letrozole	4	0
PALOMA 2 [20]	Finn (2016)	Randomized, multicenter, double-blind	Phase 3	ER + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	444	222	Palbociclib + letrozole	Letrozole	4	3
PALOMA 3 [26]	Cristofanilli (2016)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	Second line	345	172	Palbociclib + fulvestrant	+ fulvestrant	6	0
MONARCH 2 [21]	Sledge (2017)	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	Second line	441	223	Abemaciclib + fulvestrant	+ fulvestrant	9	1
MONARCH 3 [22, 27]	Goetz (2017)	Randomized, double blind	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	327	161	Abemaciclib + Aromatase Inhibitor[a]		20	1
MONALEESA 2 [23]	Hortobagyi (2016)	Randomized double-blind, placebo-controlled	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	334	330	Ribociclib + letrozole	+ letrozole	2	0
MONALESSA 3 [24]	Slamon (2018)	Randomized double-blind, placebo-controlled	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line or Second line	484	242	Ribociclib + fulvestrant	Fulvestrant	1	1
MONALESSA 7 [25, 28]	Tripathy (2018)	Randomized, double blind	Phase 3	HR + ve, HER2-ve advanced breast cancer	First line	335	337	Ribociclib + hormone therapy[b]	Hormone therapy[b]	10	4

HR + ve, hormone receptor positive; HER2 − ve, HER2 negative; CDK 4/6 inhibitor, cyclin dependent kinase 4 and 6 inhibitor; VTE, venous thromboembolism

[a]Includes a nonsteroidal aromatase inhibitor: anastrozole or letrozole

[b]Includes goserelin and either a nonsteroidal aromatase inhibitor or tamoxifen

Qualität der Studien:

Table 2 Risk of bias summary

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Free of selective reporting (reporting bias)
PALOMA 1 (Finn et al., 2015)	+	+	–	+	+	+
PALOMA 2 (Finn et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
PALOMA 3 (Cristofanilli et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
MONARCH 2 (Sledge et al., 2017)	+	+	+	+	+	+
MONARCH 3 (Goetz et al., 2017)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 2 (Hortobagyi et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 3 (Slamon et al., 2018)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 7 (Tripathy et al., 2018)	+	+	+	+	+	+

Abbreviations: +, low risk of bias; –, high risk of bias; ?, unclear risk of bias

All studies used computer-generated randomization schedule and only PALOMA 2 study lacked blinding between investigators and participants. Other biases remain uncertain since they are pharmaceutical sponsored studies.

Studienergebnisse:

- The total number of VTE events occurred in 56 (2%) in the CDKIs group compared to 10 (0.5%) in the control group. The pooled RR for VTE was 2.62 (95% CI 1.21–5.65; P = 0.01) and the absolute RD was 0.01 (95% CI 0.00–0.03; P = 0.02) (Figs. 2, 3). Over a median follow-up of up to 36 months, the pooled RR of VTE was 3.18 (95% CI 1.22–8.24; P = 0.02) and RD was 0.03 (95% CI 0.01–0.06, P = 0.008).
- first-line: RR = 2.75 (95% CI 0.98–7.75, P = 0.06); I^2=0%; CDKI-arm: Events/number of patients=40/1523; control arm: Events/number of patients=8/1127
- second-line: RR = 5.14 (95% CI 0.96–27.38, P = 0.06); I^2=34%; CDKI-arm: Events/number of patients=15/786; control arm: Events/number of patients=1/395

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analyses clearly demonstrated that the addition of CDKIs to endocrine therapies in patients with HR-positive HER 2- negative MBC contribute to a higher incidence of VTE, compared to ET alone. VTE remains the second leading cause of death in cancer patients

receiving antineoplastic therapy in general. BC patients account for the vast majority of cancer patients in the world. Future well designed randomized controlled trials are required to define the actual relation and definitive incidence of VTE with different CDKIs, and their risk factors.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2021 [14] & [15].

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4.

Fragestellung

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (letzte Recherche Juni 2017);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

- Entwurferstellung und Diskussion der Empfehlungen durch Arbeitsgruppen (nach Regeln des nominalen Gruppenprozesses)
- Konsentierung der Empfehlungen und der dazu gehörigen Empfehlungsgrade durch Leitliniengruppe im moderierten, formalen Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess).

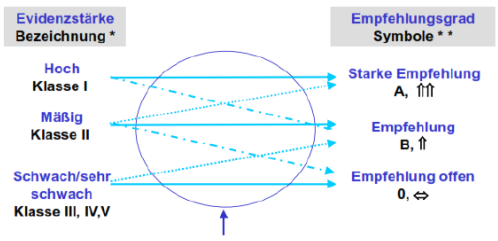
GoR:

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades



Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence', schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;
**: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll"; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte"; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht" / „kann verzichtet werden") bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden" / „kann verzichtet werden").

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [29]

Abbildung 2: Schema zur Darstellung der kriteriengestützen Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Version 4.4 (Mai 2021) in Form eines Amendments: Es erfolgte eine Überarbeitung der Kapitel:
  - 5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
  - 5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

  Die Aktualisierung im Rahmen eines Amendments erfolgte aufgrund der Zulassung mehrerer CDK4/6-Inhibitoren.

Empfehlungen

4.7.2. Endokrine Therapie

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (°) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. ° (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence **1a**	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

4.110.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A/B**	Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden. Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen (Empfehlungsgrad B). Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.
Level of Evidence **1a**	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens

4.111.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 – 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [726, 727, 738, 739, 741]
	Starker Konsens

4.112.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens

4.113.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovarektomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.114.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovarektomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.7.4. Neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

4.122.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens

4.123.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

4.124.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens

4.125.	Evidenzbasiertes Statements
Level of Evidence 1a	Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens

4.126.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.127.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.128.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante Chemotherapiekombination

4.129.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18–24 Wochen betragen. Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbioptisch N+, Tumorgröße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.
	Starker Konsens

4.130.	Konsensbasiertes Statement
EK	Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.
	Starker Konsens

Postneoadjuvante Behandlung

4.131.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei adäquater Anthrazyklin-Taxan-haltiger neoadjuvanter Chemotherapie ist bei Tumorresiduen in der Brust und/oder in den Lymphknoten keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Eine postneoadjuvante Chemotherapiebehandlung sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.
	Starker Konsens

5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad **A**	Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. Die rein endokrine Monotherapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence **1b**	Quellen: [985-991]	
	Starker Konsens	

5.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad **A**	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Level of Evidence **1a**	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

5.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad **B**	Bei prämenopausalen Patientinnen sollte die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant erfolgen (in Abhängigkeit von der Vortherapie).	
Level of Evidence **1b**	Quellen: [994-1002]	
	Starker Konsens	

5.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad **O**	Bei prämenopausalen Patientinnen kann die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovarektomie) in Kombination mit Tamoxifen durchgeführt werden, wenn die Therapie mit Tamoxifen vor mehr als 12 Monaten beendet wurde.	
Level of Evidence **1b**	Quellen: [988, 989, 1003, 1004]	
	Starker Konsens	

5.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad **B**	Bei sequenziellen endokrinen Therapien sollten die verschiedenen endokrinen Substanzen in Abhängigkeit von vorhergehenden Therapien, Ansprechen, sowie Tumor- und Patientencharakteristika ausgewählt werden.	
Level of Evidence **1b**	Quellen: [989, 1005, 1006]	
	Starker Konsens	

5.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad **0**	Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden. Als Optionen kann in Kombination mit einem GNRH-Analogon in Abhängigkeit der Vortherapie eingesetzt werden: - Aromatasehemmer - Fulvestrant - Tamoxifen	
Level of Evidence **1b**	Quellen: [988, 989, 1003, 1004]	
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.26.

Eine endokrine Therapie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, die auf vorherige antihormonelle Therapiemaßnahmen angesprochen haben und die nicht zu der kleinen Gruppe von Patientinnen gehören, bei denen ein sehr rascher Wirkeintritt von Nöten ist (z.B. bei Luftnot bei diffuser Lungenmetastasierung oder drohendem Leberversagen bei Lebermetastasierung oder möglichem Ileus bei Peritonealkarzinose), profitieren von einer endokrinen Therapie. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist eine Remission bei 60% der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10%. Bei den seltenen Fällen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus kann die Indikation zur endokrinen Therapie allerdings auch in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf gestellt werden.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie sollte eher auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden.
Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapie mit HER2-gerichteter Therapie konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen. Deshalb wird bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Tumoren bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie empfohlen, siehe hierzu den Abschnitt Fernmetastasen – Chemotherapie [988, 1007-1018].

Hintergrund 5.27.
In einer Metaanalyse von 26 Studien mit 3.606 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom konnten Fossati et al [985] zeigen, dass die Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie zwar zu einer erhöhten Remissionsrate, nicht aber zu einem verlängerten Überleben führte. Unter der kombinierten Chemoendokrinen Therapie waren unerwünschte Wirkungen wie Ödemneigung und kardiovaskuläre Komplikationen signifikant gesteigert.

Hintergrund 5.28.
Zur Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren zusätzlich zu einer endokrinen Therapie bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen liegen Daten aus AMNOG- Nutzenbewertungen zu insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien (MONARCH-2 [189], PALOMA-3 [197] und MONALEESA-7 [200]) zu drei Substanzen (Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib) vor. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Studien (ausführliche Details zur Studienbewertung siehe Leitlinienreport). In PALOMA-3 und MONARCH-2 wurden dabei Patientinnen mit Versagen einer vorherigen Therapielinie unabhängig vom Menopausalstatus eingeschlossen, während MONALEESA-7 lediglich prä- und perimenopausale Patientinnen betraf. Eine Stratifizierung nach Menopausalstatus erfolgte für PALOMA-3 und MONARCH-3 post hoc, um den Anforderungen der Nutzenbewertung für den G-BA zu entsprechen. Die im Folgenden aufgeführten Daten zu Abemaciclib und Palbociclib sind daher Resultate von Subgruppenanalysen. Diese verfügen bei nicht signifikanten Effektschätzern nicht über eine ausreichende Teststärke, um eine statistisch abgesicherte Interpretation zu ermöglichen und sind daher als explorative Ergebnisse zu sehen.
Die nachfolgenden Ergebnisse wurden den zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren entnommen, dort jeweils aus den Modulen 4 und/oder den betreffenden Publikationen. Zum Zeitpunkt des Admendments befinden sich die Wirkstoffe Abemaciclib und Ribociclib noch in zusätzlichen, laufenden Nutzenbewertungsverfahren ohne Entscheidungen über den Zusatznutzen durch den G-BA. Der Verfahrensstand kann auf den Seiten des G-BA eingesehen werden5.

Gesamtüberleben
Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine konsistenten Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren für die Gruppe der prä- oder perimenopausalen Patientinnen. Unter der Behandlung mit Abemaciclib oder Palbociclib bestand kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo (Abemaciclib HR: 0,69 [0,38; 1,25], Palbociclib HR: 1,07 [0,61; 1,86]) [994, 997]. Unter der Behandlung mit Ribociclib ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für prä- oder perimenopausale Patientinnen (HR: 0,71 [0,54; 0,95]), es zeigten sich aber auch deutliche Effektunterschiede bezüglich der Ethnie, Therapielinie und des Alters: Patientinnen mit Alter <40 Jahre: HR 0,79 [0,48; 1,30] vs. Alter ≥40 Jahre: HR 0,68 [0,48; 0,98]. Asiatische Patientinnen: HR 0,40 [0,22; 0,72]) vs. nicht-asiatische Patientinnen: HR 0,91 [0,64; 1,30]) [1000]. Nach Therapielinie getrennt ergaben sich für die Erstlinie ein HR von 0,68 [0,45; 1,00] und für die Zweit- und Folgelinie ein HR von 0,78 [0,50; 1,21] [1019].

Progressionsfreies Überleben
In allen drei Studien zeigte sich ein deutlicher Vorteil unter der Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren vs. Placebo hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens: HR 0,41 [0,25; 0,70] unter Abemaciclib (Zweit- und Folgelinie) [995], HR 0,44 [0,23; 0,83] unter Palbociclib (Zweit- und Folgelinie) [998] und HR 0,52 [0,38; 0,70] unter Ribociclib in der Erstlinie bzw. HR 0,62 [0,44; 0,89] in der Zweit- und Folgelinie [1001]. Es zeichneten sich für keine der drei Substanzen persistente Effektmodifikationen in Subgruppen ab [995, 998, 1001, 1020-1022], d. h. der Vorteil der CDK4/6-Inhibitoren zeigte sich auch in den untersuchten Subgruppenstrata.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Eine generalisierende Aussage zum Effekt der CDK4/6-Inhibitoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für alle Studien anhand des Fragebogens „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire“ (EORTC QLQ-C30) und der Skala „globaler Gesundheitszustand“ getroffen. Dazu wurde eine minimale klinisch relevante Differenz von 10 Punkten angenommen [1023, 1024]. Für die Patientinnen unter der Behandlung mit Abemaciclib zeigte sich keine signifikante, klinisch relevante Verbesserung (HR: 0,63 [0,33; 1,20]) [996]. Unter Palbociclib bestanden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo (HR: 0,81 [0,47; 1,41]) [999]. Unter Ribociclib in der Zweit- und Folgelinie wurden jedoch klinisch relevante Vorteile bezüglich des globalen Gesundheitszustandes gegenüber Placebo ermittelt (HR: 0,70 [0,53; 0,92] [1002]. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse für die bewerteten CDK4/6-Inhibitoren lassen sich für diese keine belastbaren Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität ableiten.

Unerwünschte Ereignisse
Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren war grundsätzlich mit einer signifikant höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse assoziiert. Ausgedrückt als Hazard Ratio für das Eintreten unerwünschter Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3 wurden für alle Wirkstoffe vergleichbare Effektschätzer ermittelt: HR 5,64 [2,54; 12,55] unter Abemaciclib, HR 5,90 [2,91; 11,95] unter Palbociclib sowie HR 4,14 [3,28; 5,23] unter Ribociclib [996, 999, 1002]. Unter allen Wirkstoffen brachen Patienten die Behandlung signifikant häufiger ab als unter Placebo: RR 4,18 [0,22; 79,00] unter Abemaciclib, RR 3,60 [0,19; 67,81] unter Palbociclib und HR 1,66 [0,82; 3,38] unter Ribociclib [996, 999, 1002].

Insgesamt spricht die Evidenz insbesondere für einen Vorteil der Behandlung prä- und perimenopausaler Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Form von signifikanten Effekten für das progressionsfreie Überleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren waren für alle analysierten Patientenkollektive vergleichbar und deuteten auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber Placebo hin. Unerwünschte Ereignisse können durch ein sorgfältiges Therapiemanagement auf ein Minimum reduziert werden [1025].

Fazit prä- und perimenopausale Patientinnen

CDK4/6-Inhibitoren in der Frühen Nutzenbewertung Für Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib liegen zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung (letzte Sichtung: Februar 2020) Ergebnisse der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kommen zu dem Schluss, dass es für Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib für keine Therapieline und keine Patientengruppe Hinweise auf einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1026-1031]. Dieses Fazit beruhte im Wesentlichen auf dem beobachteten ungünstigen Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitigem Fehlen von Belegen für Vorteile bzgl. des Gesamtüberlebens oder der Lebensqualität. Effekte auf das progressionsfreie Überleben (PFS) werden im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nur berücksichtigt, wenn Analysen vorliegen, die das PFS als validen Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zeigen. Diese lagen laut IQWiG nicht vor. Somit lässt sich die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Frühen Nutzenbewertung und der Leitlinienempfehlung auf Daten zum Gesamtüberleben, die zum Zeitpunkt der Frühen Nutzenbewertung nicht vorlagen, und der Berücksichtigung des progressionsfreien Überlebens als Nutzenparameter erklären. Für Abemaciclib und Riboclicib laufen zum Zeitpunkt des Admendments jedoch weitere Nutzendossiers, deren letztendliche Bewertungen noch ausstehen6.

Die aufgezeigten Nebenwirkungen wurden grundsätzlich im Vergleich zu der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo bzw. alleiniger endokriner Therapie erhoben. In der klinischen Praxis ist jedoch ein Vergleich zu einer mit deutlich schwerwiegenderen Nebenwirkungen assoziierten Chemotherapie angebracht. Es ist damit zu rechnen, dass CDK4/6-Inhibitoren gegenüber den verfügbaren Chemotherapeutika ein deutlich verträglicheres Nebenwirkungsprofil zeigen als gegenüber Placebo. Darüber hinaus sind die Nebenwirkungen mit etablierten supportiven Maßnahmen sehr gut zu behandeln [1025]. Eine tabellarische Übersicht in Form von Evidenztabellen über die aufgeführten Effektschätzer befindet sich im Evidenzbericht zu dieser Leitlinie.

5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [985-991]	
	S	

5.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Level of Evidence 1a	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

5.4.2.1. Erstlinientherapie

5.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad B	Die Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren sollte durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1021, 1037-1042]	
	Starker Konsens	

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	ine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.	
	Starker Konsens	

5.4.2.2. Zweit- und Folgelinientherapie

5.36.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad **B**	Sofern in der Erstlinie noch kein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt worden war, sollte er in weiteren endokrinbasierten Therapielinien eingesetzt werden.	
Level of Evidence **1b**	Quellen: [994, 997, 1040].	
	Starker Konsens	

5.37.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.38.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Alpelisib (bei Nachweis einer entsprechenden PI3KA Mutation) bzw. Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa dar.	
	Starker Konsens	

9. Mammakarzinom des Mannes

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.
	Starker Konsens

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.
	Starker Konsens

9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel und sollte als Mastektomie durchgeführt werden. Bei günstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust sollte die Brusterhaltung erwogen werden.
	Starker Konsens

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.
	Starker Konsens

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei größeren Tumoren (≥ 2cm), bei axillärem Lymphkotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.
	Starker Konsens

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen. b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.
	Starker Konsens

9.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Teilnahme an Studien/Registern sollte Männern mit Brustkrebs angeboten und ermöglicht werden.
	Konsens

9.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine genetische Beratung soll allen Männern mit Brustkrebs empfohlen werden.
	Konsens

9.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen der Frauen erfolgen.
	Starker Konsens

9.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Qualifizierte und sachdienliche genderspezifische Informationen (Print und Internet) sollten dem Patienten von dem behandelnden Fachpersonal zur Verfügung gestellt werden und der Zugang zum speziellen Angebot der Selbsthilfegruppen ermöglicht werden.
	Starker Konsens

NICE, 2009 [18].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Meta-analysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

LoE

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies; high-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

GoR

- Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."

Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

Aktualisierungen:

- Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5
- Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.

Empfehlungen

Systemic disease-modifying therapy

Recommendations

1.3.1 Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]

1.3.2 Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]

1.3.3 For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus
Clinical Evidence: Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006).
Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.

Endocrine Therapy

Recommendation

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).

1.3.5 Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]

1.3.6 Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on 1 moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in pre-menopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal endocrine management of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.
Clinical Evidence: The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts.

Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 98(18): 1285–1291.
Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFECT. J Clin Oncol 26: 1664–1670.
Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. Breast Cancer Res Treat 105(1): 19–29.
Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. Breast Cancer Res Treat 106: 97–103.

Pre-menopausal women with metastatic breast cancer experienced no significant difference in tumour response or survival between ovarian ablation and tamoxifen as first-line therapy. Atamestane and toremifine as first-line combination therapy resulted in similar tumour response and survival compared with letrozole alone.
Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain.

Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer 104: 236–239 –nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben)

Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.
A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.
One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall urvival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.
A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (ovariectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

1.3.7 Offer tamoxifen as first-line treatment to men with ER-positive advanced breast cancer. [2009]

Rugo HS et al., 2016 [21].

Endocrine therapy for women with hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline
- Guideline Questions:

1. Is there an optimal (defined throughout this guideline as treatments with demonstrated benefits in both treatment-related and quality-of-life outcomes) first-line endocrine therapy regimen for hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC)?

1.1 For postmenopausal women: What are the optimal sequence and duration?

1.2 Should hormone therapy be administered in combination with other hormonal agents or chemotherapy?

1.3 For premenopausal women: What is the optimal timing of ovarian suppression or ablation? Should all patients have their ovaries suppressed? What is the best partner hormonal agent in this setting?

1.4 Are there demonstrated differences between pre- and postmenopausal patients?

2. Is there an optimal second- or later-line endocrine therapy for HR-positive MBC?

2.1 Should other treatment or disease-free interval play a role in treatment selection?

2.2 Which hormone therapy should be offered?

2.3 What are the optimal timing, dose, and schedule of treatment?

3. How or should endocrine therapies be used in combination or sequence with:

3.1 Mammalian target of rapamycin inhibitors (everolimus)?

3.2 Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (palbociclib)?

4. Does estrogen or progesterone expression (high v low expression) affect hormone therapy considerations and modify recommendations for hormone therapy—either the recommended agents or dosing details—among pre-, peri-, and postmenopausal women?

5. How does adjuvant treatment affect recommendations for treatment in the metastatic or advanced setting?

6. In which patients or settings is hormone therapy recommended over chemotherapy?

6.1 Is there a role for combined cytotoxic and endocrine therapies?

6.2 What is the optimal duration of treatment with hormonal therapy?

7. Is there a role for additional biomarkers in the selection of treatment for patients with HR-positive disease?

7.1 What is the role of genomic profiling or intrinsic subtypes in this population?

8. How does human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity affect treatment of patients with HR-positive MBC?

9. What are the future directions for treatment in this patient population?

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- multidisciplinary Expert Panel (medical oncology, radiation oncology, psycho-oncology, patient advocacy, and guideline methodology).
- All members of the panel completed ASCO's disclosure form, which requires disclosure of financial and other interests... In accordance with the Policy, the majority of the members of the panel did not disclose any relationships constituting a conflict under the Policy.
- ASCO guidelines are based on systematic reviews of evidence from 2008 through 2015:
  - A protocol for each guideline defines the parameters for a targeted literature search, including relevant study designs, literature sources, types of reports, and prespecified study selection criteria for literature identified
  - Formal assessment of Study Quality (siehe Anhang Detaillierte Informationen + Bewertungsergebnisse)
- The co-chairs determine the need for guideline updates or revisions on the basis of periodic review and consideration of the literature. If new and compelling data are identified, the Expert Panel or an update committee is reconvened to discuss revisions to the document.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search: in Medline to 4/2014; Cochrane Library databases to Issue 3 of March 2013; Antonio Breast Cancer Symposium (2011 to 2014) and ASCO abstracts (2012 to 2014); targeted literature search update: in June 2015

LoE/ GoR

- Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence: → Anhang 2
- Recommendations reflect high, moderate or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicate that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Sonstige methodische Hinweise

- Evidenzgrundlage im Anhang abgebildet

Empfehlungen

ASCO Key Guideline Recommendations for HR-positive MBC

Hormone therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Treatment recommendations should be offered on the basis of type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormonal agent may be used again if recurrence occurs >12 months from last treatment. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Endocrine therapy should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except for patients with immediately life-threatening disease or for those experiencing rapid visceral recurrence during adjuvant endocrine therapy. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms, Evidence quality: Intermediate; Strength of Recommendation: Strong*)

Treatment should be administered until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. *(Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong)*

The use of combined endocrine therapy and chemotherapy is not recommended. *(Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong)*

Second-Line Therapy

- Sequential hormone therapy should be offered to patients with endocrine-responsive disease, except in the case of rapid progression with organ dysfunction; no specific order of agents is recommended.
- When fulvestrant is administered, it should be administered using the 500-mg dose and with a loading schedule (treatment start, day 15, day 28, then once per month).

Targeted Therapy

A nonsteroidal AI and palbociclib may be offered to postmenopausal women with treatment-naıve HR-positive MBC, because PFS but not OS was improved compared with

the nonsteroidal AI letrozole alone. Palbociclib may also be offered in combination with fulvestrant in patients exposed to prior hormone therapy and up to one line of chemotherapy, on the basis of data from the phase III PALOMA-3 trial. PFS was improved compared with fulvestrant alone; OS data are immature (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate*).
Postmenopausal women

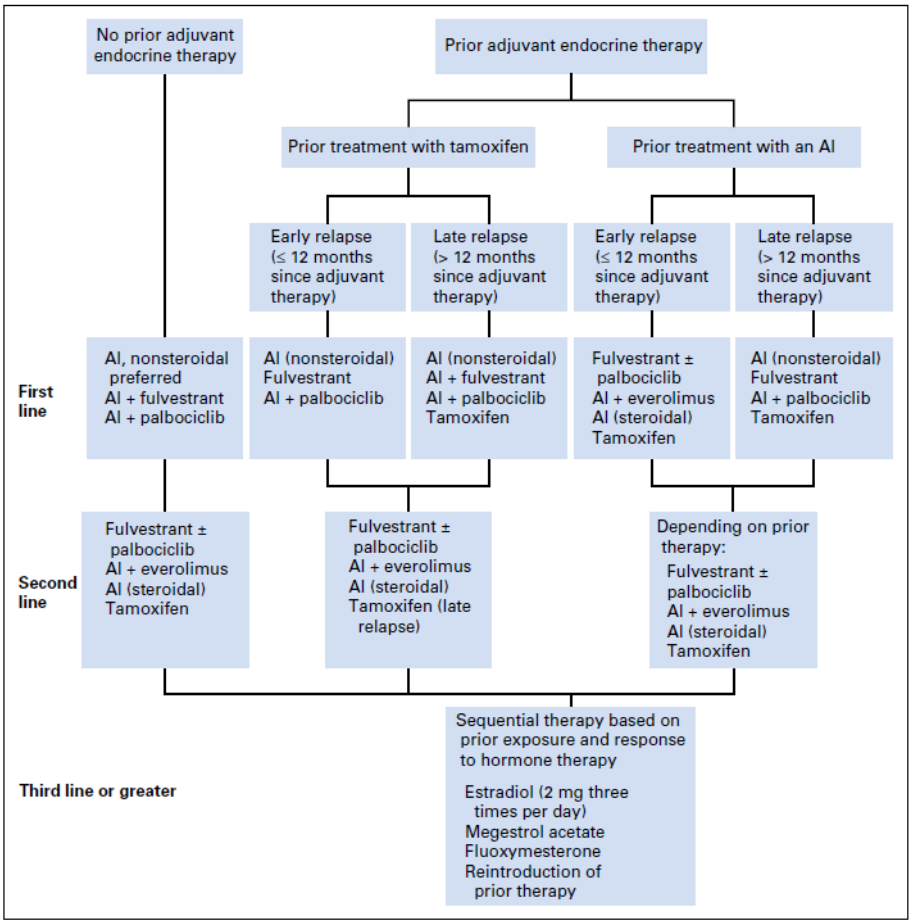


Fig 1. Hormone therapy for postmenopausal women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then once per month as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestinswas reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole. AI, aromatase inhibitor

Premenopausal women

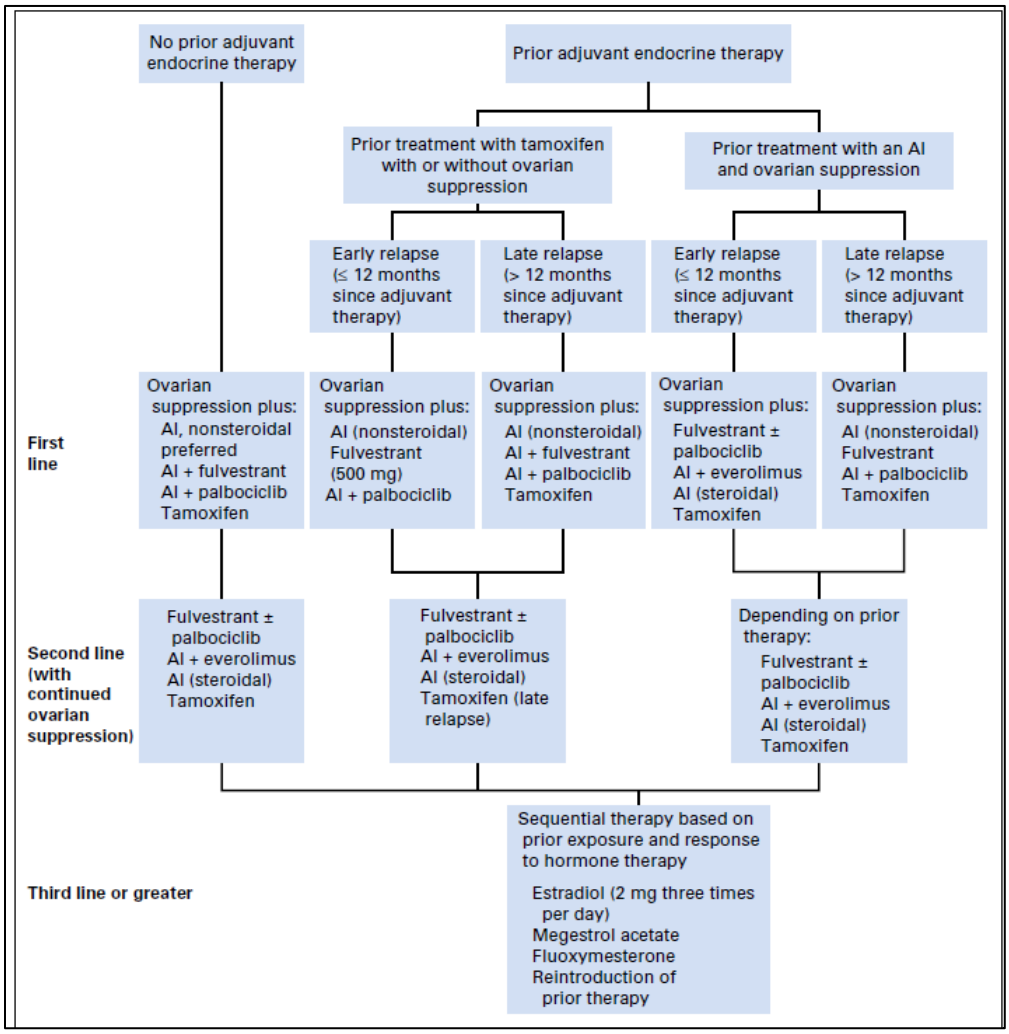


Fig 2. Hormone therapy for premenopausal women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then monthly as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestins was reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole.

Hasset MJ et al., 2020 [11].

ASCO

Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To develop recommendations concerning the management of male

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: January 1, 1998 - September 20, 2019

LoE

Strength of Total Body of Evidence

Rating	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available.

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Empfehlungen

CLINICAL QUESTION 4

Which endocrine therapies should be offered to men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer?

Recommendation 4.1 Men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer should be offered endocrine therapy as first-line therapy except in cases of visceral crisis or rapidly progressive disease. Options include tamoxifen, an AI with a GnRH agent, and fulvestrant. CDK 4/6 inhibitors can be used in men as they are used in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 4.2 Men who develop recurrent metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer while receiving adjuvant endocrine therapy should be offered an alternative endocrine therapy except in cases of visceral crisis or rapidly progressive disease (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 4.3 Endocrine therapy for men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer may be sequenced as in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)

Literature review and analysis.

Metastatic breast cancer in men is treated with the same endocrine therapies used to treat metastatic breast cancer in women. Endocrine treatment options include tamoxifen, an AI with a GnRH agent, and fulvestrant. There is no evidence from clinical trials in men with advanced or metastatic breast cancer to inform clinical questions regarding the optimal sequencing of endocrine therapies. In general, the Expert Panel recommends using the therapies in the order listed above. The recommendations offered here reflect the best clinical opinion of the Expert Panel members based on their personal clinical experience managing male breast cancer, and based on extrapolation from studies of endocrine therapy conducted in women with advanced breast cancer.[35] As with women, men experiencing visceral crisis and/or rapidly progressive disease should consider chemotherapy as an initial treatment option. Available data from case reports and small case series do not support strong conclusions about the use of monotherapy versus combination endocrine therapy in men with metastatic breast cancer, but some studies[7,8] have reported greater responses when an AI is combined with a GnRH analog. Based on this information, the Expert Panel suggests combining AIs with GnRH analogs but acknowledges that single-agent AIs may be reasonable for patients unlikely to tolerate combined therapy who have unmeasurable estrogen levels. A pooled analysis of case reports and case series conducted by Zagouri et al[15]suggests a promising role for fulvestrant.

Among women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer, endocrine therapy is often combined with CDK inhibitor therapy, because multiple studies have demonstrated that this treatment increases the response rate and prolongs progression-free survival.[36,37] Data regarding the benefits and adverse effects of CDK4/6 inhibitors in men with metastatic breast cancer are sparse, but selected trials of these targeted agents have included men and small case series have been reported. Consequently, the FDA granted approval for the use of one CDK4/6 inhibitor in men with metastatic hormone receptor–positive breast cancer (https://www.ascopost.com/News/59909). The Expert Panel suggests that it would be reasonable to use CDK4/6 inhibitors in men as they are used in women.

Referenzen:

7. Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, et al: Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. Breast Cancer ResTreat 141:119-123, 2013
8. Doyen J, Italiano A, Largillier R, et al: Aromatase inhibition in male breast cancer patients: Biological and clinical implications. Ann Oncol 21:1243-1245, 2010
15. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al: Fulvestrant and male breast cancer: A pooled analysis. Breast Cancer Res Treat 149:269-275, 2015
35. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al: Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncologyguideline. J Clin Oncol
34:3069-3103, 201636. Turner NC, Ro J, Andŕe F, et al: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 373:209-219, 2015

37. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3randomised controlled trial. Lancet Oncol 17:425-439, 2016 [Erratum: Lancet Oncol 17:429, 2016; Lancet Oncol 17:431, 434, 435, 2016]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^“Breast Neoplasms”]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	((breast[ti]) OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
5	(#4) AND ((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND ((((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#3 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence

#	Suchfrage
	based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
10	((#9) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))

#	Suchfrage
7	(((#6) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Bøttcher TM, Cold S, Jensen AB.** Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. Acta Oncol 2019;58(2):147-153.
2. **Brandão M, Maurer C, Ziegelmann PK, Pondé NF, Ferreira A, Martel S, et al.** Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis. ESMO Open 2020;5(4).
3. **Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q.** CDK4/6 inhibitors in combination with hormone therapy for HR(+)/HER2(-) advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Breast Cancer 2018;18(5):e943-e953.
4. **Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C.** The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018;97(20):e10746.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 03. September 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531.pdf
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 18. Februar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4706/2021-02-18_AM-RL-XII_Alpelisib_D-574.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) vom 20.08.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4423/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) vom 20.08.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4428/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai

2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-410/2019-05-02_Geltende-Fassung_Abemaciclib_D-400.pdf.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Mai 2017, 20. September 2018, 22. März 2019 und 18. Juli 2019 - Palbociclib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-394/2019-07-18_Geltende-Fassung_Palbociclib_D-395.pdf.

11. **Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al.** Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020;38(16):1849-1863.

12. **Huang HW, Huang LS, Xu QN, Wang HB, Li XY, Lin JZ.** CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98(1):e13909.

13. **Lee CH, Kang YN, Ho CL, Lin C, Chen PH, Wu YY, et al.** Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: a network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020;99(13):e19618.

14. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.

15. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Leitlinienreport_4.2.pdf.

16. **Li J, Fu F, Yu L, Huang M, Lin Y, Mei Q, et al.** Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Breast Cancer Res Treat 2020;180(1):21-32.

17. **Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al.** CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Breast Cancer Res Treat 2018;172(1):9-21.

18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff:

14.05.2021]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993.

19. **Patterson-Lomba O, Dalal AA, Ayyagari R, Liu O, Dervishi E, Platt E, et al.** Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer. Breast J 2019;25(5):880-888.
20. **Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, et al.** Progression-free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci 2020;21(17):6400.
21. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 2016;34(25):3069-3103.
22. **Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L, et al.** Overall survival of CDK4/6-inhibitor-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2020;112(11):1089-1097.
23. **Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH.** Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat 2020;183(2):479-487.
24. **Xu L, Yan N, Li Z, Luo L, Wu X, Liu Q, et al.** A comparison of fulvestrant plus a targeted agent with fulvestrant alone in hormone receptor-positive advanced breast cancer that progressed on prior endocrine therapy: a meta-analysis. Onco Targets Ther 2018;11:8389-8398.
25. **Zhang T, Feng F, Zhao W, Yao Y, Tian J, Zhou C, et al.** Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. Cancer Manag Res 2018;10:5869-5880.
26. **Zheng J, Wu J, Wang C, Zhuang S, Chen J, Ye F.** Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2020;15(6):e0233571.

Anhang

Messina C et al., 2018 [17].

Tabelle 1: Characteristics of RCTs included in the meta-analysis

Table 1 Main characteristics of the randomized studies included in the present meta-analysis

Trial	Design	Population characteristics	Setting	Primary endpoint	PFS	PFS bone+	PFS viscera+	ORR	Toxicity G3/G4 (≥ 2%)
Paloma 1 [7]	Open label, randomized, phase II, palbociclib + letrozole versus letrozole	HR+ HER2−, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.49 (95% CI 0.32–0.75)	HR 0.29 (95% CI 0.09–0.94)	HR 0.55 (95% CI 0.32–0.94)	43% (95% CI 32–54) in the palbociclib + letrozole arm vs 33% (95% CI 23–45) *P* = 0·13 in the letrozole arm	54% neutropenia, 19% leukopenia, 6% anaemia, 5% fatigue, 4% diarrhoea, 2% nausea, 2% thrombocytopenia, 2% nausea, 2% dyspnoea, 2% back pain
Paloma 2 [8]	Double blind, randomized (2:1), phase III, palbociclib + letrozole versus placebo + letrozole	HR+ HER2−, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.58 (95% CI 0.46–0.72)	HR 0.36 (95% CI 0.22–0.59)	HR 0.63 (95% CI 0.47–0.85)	42.1% (95% CI 37.5–46.9) in the palbociclib + letrozole arm versus 34.7% (95% CI 28.4–41.3) in the placebo + letrozole arm	66% neutropenia, 25% leukopenia, 5% anaemia, 2% febrile neutropenia, 2% fatigue, 2% asthenia, 2% thrombocytopenia
Monaleesa 2 [9]	Double blind, randomized (1:1), phase III trial, ribociclib + letrozole vs placebo + letrozole	HR+ HER2−, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.56 (95% CI 0.43–0.72)	HR 0.69 (CI 95% 0.38–1.25)	NA	40.7% in the ribociclib + letrozole arm vs 27.5% in the placebo + letrozole arm	59% neutropenia, 21% leukopenia, 9% increased alanine aminotransferase (ALT), 6% increased aspartate aminotransferase (AST), 4% infections, 4% vomiting, 2% fatigue, 2% nausea
Monarch 3 [12]	Double blind, randomized (2:1), phase III, abemaciclib + AI (letrozole or anastrozole) versus abemaciclib + AI	HR+ HER2−, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.54 (95% CI 0.41–0.72)	HR 0.58 (CI 95% 0.27–1.25)	HR 0.61 (95% CI 0.42–0.87)	48.2% in the abemaciclib + AI arm vs 24.5% in the placebo + AI arm	20% neutropenia, 9.5% diarrhoea, 8% leukopenia, 6% anaemia, 6% increased ALT, 5% infections, 2% fatigue, 2% increased blood creatinine

Table 1 (continued)

Trial	Design	Population characteristics	Setting	Primary endpoint	PFS	PFS bone+	PFS viscera+	ORR	Toxicity G3/G4 (≥ 2%)
Paloma 3 [10]	Double blind, randomized (2:1), phase III, palbo + ful vs palbo + fulvestrant	HR+ HER2−, postmenopausal pts or pre-peri menopausal, pts progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	2° line	PFS	HR 0.42 (95% CI 0.32–0.56)	HR 0.36 (95% CI 0.22–0.60)	HR 0.45 (95% CI 0.32–0.63)	10.4% (95% CI 7.4–14.1) in the palbociclib + fulvestrant arm vs 6.3% (95% CI 3.2–11.0) in the placebo + fulvestrant arm (P = 0.16)	62% neutropenia, 25% leukopenia, 3% anaemia, 2% fatigue, 2% thrombocytopenia
Monarch 2 [11]	Double blind, randomized (2:1), phase III, abemaciclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant	HR+ HER2−, postmenopausal pts or pre-peri menopausal, pts progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	2° line	PFS	HR 0.55 (95% CI 0.45–0.68)	HR 0.54 (95% CI 0.35–0.83)	HR 0.48 (95% CI 0.37–0.63)	35.2% (95% CI 30.8% − 39.6%) in the abemaciclib + fulvestrant arm vs 16.1% (95% CI 11.3% − 21.0%) in the placebo + fulvestrant arm (P = 0.001)	26.5% neutropenia, 13% diarrhoea, 9% leukopenia, 7% anaemia, 4% increased ALT, 3% fatigue, 3% nausea, 3% thrombocytopenia, 3% dyspnoea, 2.5% abdominal pain, 2% increased AST
Monaleesa 3 [14]	Double blind, randomized (2:1), phase III, ribociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant	HR+ HER2−, postmenopausal pts, newly diagnosed or relapse > 12 months from (neo)-adjuvant ET, or progressed after one line of ET	1°and 2°line	PFS	HR 0.59 (95% CI 0.48–0.73)	HR 0.37 (95% CI 0.23–0.61)	HR 0.64 (95% CI 0.48–0.86)	32.4% (95% CI 28.3–36.6%) in the ribociclib + fulvestrant versus 21.5% (95% CI 16.3–26.7%) in placebo + fulvestrant (P = < 0.001)	46.6% neutropenia,13.5% leukopenia, 6.6% increased ALT, 45.3% nausea, 31.5% fatigue
Monaleesa 7 [13]	Double blind, randomized (1:1), phase III, ribociclib + tamoxifen or AI versus placebo + tamoxifen or AI	HR+ HER2−, premenopausal or perimenopausal pts, progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	1° line	PFS	HR 0.55 (95% CI 0.44–0.69)	HR 0.70 (95% CI 0.41–1.19)	HR 0.50 (95% CI 0.38–0.68)	35.1% (95% CI 30.1–40.6) in the ribociclib + tamoxifen or AI versus 24.6% (95% CI 20.2–29.6%)	61% neutropenia, 14% leukopenia, 5% increased ALT, 31% nausea, 22% fatigue

ET endocrine therapy, *HR+* hormone receptor positive, *ORR* overall response rates, *PFS* progression-free survival, *pts* patients

Brandao M et al., 2020 [2].

Patientenmerkmale der eingeschlossenen Studien

Table 1 Characteristics of the randomised controlled trials included in the systematic review

Trial name/author	Phase	Meno-pausal status	Patients (N)*	Comparisons	Median of ET (N)†	Previous CT	iTT* PFS HR (95% CI)	iTT* OS HR (95% CI)	De novo* PFS HR (95% CI)	Recurrent* PFS HR (95% CI)	Visceral* PFS HR (95% CI)	Bone-only* PFS HR (95% CI)
Endocrine-sensitive patients only												
Ibrahim et al[41]	II	Post-meno	110	AS1402+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	No	0.95 (0.50 to 1.81)	-	-	-	-	-
SWOG S0226[42]	III	Post-meno	536	Fulvestrant 250 mg+AI (anastrozole) versus AI (anastrozole)	0	No	0.81 (0.67 to 0.98)	-‡	-	-	-	-
Paul et al[43]	II	Post-meno	120	MultiTKI (dasatinib)+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	≤1 line	No HR	-	-	-	-	-
PALOMA-1[44–46]	II	Post-meno	165	CDK4/6i (palbociclib)+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	No	0.49 (0.32 to 0.75)	0.90 (0.62 to 1.29)	0.34 (0.19 to 0.60)	0.54 (0.30 to 0.98)	0.55 (0.32 to 0.94)	0.29 (0.09 to 0.93)
PALOMA-2[47–50]	III	Post-meno	666	CDK4/6i (palbociclib)+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	No	0.58 (0.46 to 0.72)	-	0.61 (0.44 to 0.85)	0.58 (0.41 to 0.82)	0.62 (0.47 to 0.81)	0.41 (0.26 to 0.63)
MONALEESA-2[51–54]	III	Post-meno	668	CDK4/6i (ribociclib)+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	0	No	0.56 (0.43 to 0.72)	0.75 (0.52 1.08)	0.45 (0.27 to 0.75)	0.60 (0.45 to 0.81)	0.54 (0.39 to 0.74)	0.69 (0.38 to 1.25)
FALCON[55–57]	III	Post-meno	462	Fulvestrant 500 mg versus AI (anastrozole)	0	Allowed	0.80 (0.64 to 0.999)	0.88 (0.63 to 1.22)	-	-	0.99 (0.74 to 1.33)	-
MINT[58]	II	Post-meno	359	Sapatinib 20 mg+AI (anastrozole) versus AI Sapatinib 40 mg+AI (anastrozole) versus AI (anastrozole)	0	≤1 line	1.37 (0.91 to 2.06) 1.16 (0.77 to 1.75)	-	-	-	-	-
MONARCH 3[59–62]	III	Post-meno	493	CDK4/6i (abemaciclib)+AI (anastrozole or letrozole) versus AI (anastrozole or letrozole)	0	No	0.54 (0.41 to 0.72)	-	0.49 (0.31 to 0.76)	0.58 (0.42 to 0.81)	0.61 (0.42 to 0.87)	0.58 (0.27 to 1.25)
MONALEESA-7[51–53]	III	Pre-meno	672	CDK4/6i (ribociclib)+tamoxifen+goserelin§ versus tamoxifen +goserelin§ CDK4/6i (ribociclib)+AI (anastrozole or letrozole)+goserelin versus AI (anastrozole or letrozole)+goserelin	0	≤1 line	0.59 (0.39 to 0.88) 0.57 (0.44 to 0.74)	0.79 (0.45 to 1.38) 0.70 (0.50 to 0.98)	-	-	-	-
Endocrine-resistant patients only												
TAMRAD[63]	II	Post-meno	111	Everolimus+tamoxifen versus tamoxifen	NR	≤1 line	0.54 (0.36 to 0.81)	0.45 (0.24 to 0.81)	-	-	-	-
BOLERO-2[64–66]	III	Post-meno	724	Everolimus+AI (exemestane) versus AI (exemestane)	NR	≤1 line	0.45 (0.38 to 0.54)	0.89 (0.73 to 1.10)	-	-	0.47 (0.37 to 0.60)	0.33 (0.21 to 0.53)
SoFEA[38]	III	Post-meno	485	Fulvestrant 250 mg+AI (anastrozole) versus fulvestrant 250 mg Fulvestrant 250 mg versus AI (exemestane)	1	≤1 line	0.95 (0.75 to 1.22) 1.06 (0.83 to 1.34)	0.85 (0.64 to 1.14) 1.26 (0.95 to 1.66)	-	-	-	-
CALGB 40302[40]	III	Post-meno	235	Lapatinib+fulvestrant 250 mg versus fulvestrant 250 mg	NR	≤1 line	1.00 (0.78 to 1.30)	-	-	-	-	-
SAKK21/09[67]	II	Post-meno	43	Selumetinib+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	1	≤1 line	No HR	-	-	-	-	-
Addison et al[42]	II	Post-meno	116	Bortezomib+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	1	≤1 line	0.73 (0.49 to 1.08)	-	-	-	-	-

Continued

Table 1 Continued

Trial name/author	Phase	Meno-pausal status	Patients (N)*	Comparisons	Median of ET (N)†	Previous CT	ITT* PFS HR (95% CI)	ITT* OS HR (95% CI)	De novo* PFS HR (95% CI)	Recurrent* PFS HR (95% CI)	Visceral* PFS HR (95% CI)	Bone-only* PFS HR (95% CI)
PALOMA-3[20 43-45]	III	Both	521	CDK4/6i (palbociclib)+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	1	≤1 line	0.46 (0.36 to 0.59)	0.81 (0.64 1.03)	–	–	0.47 (0.34 to 0.63)	0.63 (0.38 to 1.06)
O'Shaughnessy *et al*[46]	II	Post-meno	297	Anti-androgen (abiraterone acetate) versus AI (exemestane)	1	≤1 line	1.1 (0.82 to 1.60)	–	–	–	–	–
				Anti-androgen (abiraterone acetate)+AI (exemestane) versus AI (exemestane)			0.96 (0.70 to 1.32)				0.51 (0.32 to 0.80)	2.09 (1.04 to 4.19)
FERGI[24]	II	Post-meno	168	Pan-PI3Ki (pictilisib)+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	1	≤1 line	0.74 (0.52 to 1.06)	–	–	–	0.74 (0.46 to 1.18)	–
BELLE-2[47 48]	III	Post-meno	1147	Pan-PI3Ki (buparlisib)+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	1	≤1 line	0.78 (0.67 to 0.89)	0.87 (0.74 to 1.02)	–	–	0.76 (0.63 to 0.90)	0.66 (0.46 to 0.95)
MONARCH 2[33 49]	III	Both	669	CDK4/6i (abemaciclib)+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	0	No	0.55 (0.45 to 0.68)	0.76 (0.61 to 0.95)	–	–	0.48 (0.37 to 0.63)	0.54 (0.36 to 0.83)
Musolino *et al*[50]	II	Post-meno	97	MultiTKI (dovitinib)+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	NR	No	0.68 (0.41 to 1.14)	0.81 (0.39 to 1.65)	–	–	–	–
Zhao *et al*[51]	II	Post-meno	60	Metformin+AI (letrozole or exemestane) versus AI (letrozole or exemestane)	1	Allowed	1.20 (0.7 to 2.1)	1.10 (0.50 to 2.40)	–	–	–	–
MANTA[18]	II	Post-meno	326	Vistusertib continuous+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	1	≤1 line	0.88 (0.63 to 1.24)	–	–	–	–	–
				Vistusertib intermittent+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg			0.79(0.55 to 1.12)					
				Everolimus+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg			0.63 (0.42 to 0.92)					
				Everolimus+fulvestrant 500 mg versus vistusertib continuous+fulvestrant 500 mg			0.63 (0.45 to 0.90)					
				Vistusertib continuous+fulvestrant 500 mg versus vistusertib intermittent+fulvestrant 500 mg			1.11 (0.81 to 1.52)					
PrE0102[52]	II	Post-meno	130	Everolimus+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	NR	≤1 line	0.61 (0.40 to 0.92)	1.31 (0.72 to 2.38)	–	–	–	–
BELLE-3[53]	III	Post-meno	432	Pan-PI3Ki (buparlisib)+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	2	Allowed	0.67 (0.53 to 0.84)	–	–	–	0.56 (0.43 to 0.74)	–
KCSG BR10–04/ FLAG[54]	II	Both	138	Fulvestrant 500 mg+goserelin versus goserelin	0	Allowed	0.61 (0.37 to 0.998)	0.60 (0.28 to 1.32)	0.73 (0.26 to 2.01)	–	0.67 (0.34 to 1.34)	–
				AI (anastrozole)+goserelin versus goserelin			0.98 (0.62 to 1.55)	0.52 (0.23 to 1.19)	0.69 (0.24 to 1.96)		1.04 (0.54 to 1.97)	
ACE[55]	III	Post-meno	365	Tucidinostat+AI (exemestane) versus AI (exemestane)	NR	≤1 line	0.75 (0.58 to 0.98)	–	–	–	0.69 (0.50 to 0.96)	–
FAKTION**[40]				Capivasertib+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg			0.58 (0.39 to 0.84)	0.59 (0.34 to 1.05)				

Both endocrine-sensitive and endocrine-resistant patients

Continued

Gemeinsamer Bundesausschuss

Table 1 Continued

Trial name/author	Phase	Meno-pausal status	Patients (N)*	Comparisons	Median of ET (N)†	Previous CT	ITT* PFS HR (95% CI)	ITT* OS HR (95% CI)	De novo* PFS HR (95% CI)	Recurrent* PFS HR (95% CI)	Visceral* PFS HR (95% CI)	Bone-only* PFS HR (95% CI)
EGF30008[57]	III	Post-meno	752 ES 200 ER	Lapatinib+AI (letrozole) versus AI (letrozole)	NR	No	ES: 0.94 (0.79 to 1.13) ER: 0.78 (0.57 to 1.07)	–	–	–	–	–
Krop *et al*‡[58]	II	Post-meno	127 ES 120 ER	Anti-androgen (enzalutamide)+AI (exemestane) versus AI (exemestane)	NR	≤1 line	ES: 0.82 (0.54 to 1.26) ER: 1.02 (0.66 to 1.59)	–	–	–	–	–
MONALEESA-3[59 60]	III	Post-meno	367 ES 345 ER	CDK4/6i (ribociclib)+fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 500 mg	0	No	ES: 0.58 (0.42 to 0.80)	ES: 0.70 (0.48 to 1.02)	–	–	–	–
					1	No	ER: 0.57 (0.43 to 0.74)	ER: 0.73 (0.53 to 1.004)				

*Only for hormone receptor-positive/HER2-negative patients, without other molecular selection.
†Median number of ET lines for advanced breast cancer.
‡Result was not provided separately for hormone-receptor positive/HER2-negative patients, therefore it was not included in the analysis.
§Arm/trial not included in the network meta-analysis.
¶Results published only in meeting abstracts (without a full publication) at the time of literature search.
AI, aromatase inhibitor; CDK, cyclin-dependent kinase; CDK4/6i, CDK4/6 inhibitor; CT, chemotherapy; ER, endocrine-resistant; ES, endocrine-sensitive; ET, endocrine therapy; ITT, intention-to-treat population; multiTKI, multi-tyrosine kinase inhibitor; NR, not reported; OS, overall survival; pan-PI3K, pan-PI3K inhibitor; PFS, progression-free survival; post-meno, post-menopausal patients only; pre-meno, pre-menopausal patients only.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Lee CH et al., 2020 [13].

Merkmale der eingeschlossenen Studien / Patienten

Table S4. Basic Characteristics of Included Randomized Trials

Study/ Year	Study Design	Treatment Design	Median Age/PFS	Population Analysis	HR+ (%)/ menopausal	Visceral metastases(%)	Inclusion Criteria
Rose 2003	OP, RCT, phase 2	Letrozole 2.5mg	64/5.7m	713	52.1/100	52.1	progressed after anti-oestrogen therapy
		Anastrozole 1mg	63/5.7m				
Buzdar 1997	RCT, phase 2	Anastrozole 1 mg	NA/NA	258	NA/100	NA	Progressed after tamoxifen therapy.
		Anastrozole 10 mg	NA/NA				
		Megestrol acetate 160mg	NA/NA				
Buzdar 2001	DB, RCT phase 2	Letrozole 0.5mg	66.5/NA	602	NA/100	NA	previously treated with anti-estrogen therapy
		Letrozole 2.5mg	66.5/NA				
		Megestrol acetate 160mg	65.9/NA				
Dombernowsky 1998	DB, RCT phase 2	Letrozole 0.5mg	64.6/NA	362	NA/100	NA	previously treated with anti-estrogen therapy
		Letrozole 2.5mg	63.6/NA				
		Megestrol acetate 160mg	64/NA				
Gershanovich AR/BC3 1996	OP, RCT, phase 2	Letrozole 0.5mg	NA/NA	377	NA/100	NA	previously treated with anti-estrogen therapy
		Letrozole 2.5mg	NA/NA				
		aminoglutethimide 250 mg twice	NA/NA				
Kaufmann 2000	DB, RCT phase 2	Exemestane 25mg	65/NA	769	NA/100	NA	progressed after tamoxifen therapy.
		Megestrol acetate 160mg	65/NA				
Howell 2002	OP, RCT, phase 2	Fulvestrant 250 mg	67/5.5m	451	NA/100	NA	progressed after anti-oestrogen therapy
		Anastrozole 1mg	66/5.1m				
Osborne 2002	DB, PB, RCT phase 2	Fulvestrant 250 mg	63/5.4m	400	21.1/100	21.1	progressed after anti-oestrogen therapy
		Anastrozole 1mg	62/3.4m				
Xu (NCT00327769) 2010	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 250 mg	53/3.6m	234	NA/100	NA	progressed after anti-oestrogen therapy
		Anastrozole 1mg	54/5.3m				
Chia EFECT 2008	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500/250 mg	63/3.7m	693	56.9/100	56.9	progressed after NSAI therapy
		Exemestane 25mg	63/3.7m				

Di Leo_a CONFIRM 2010	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500 mg	61/6.5m	736	63.9/100	63.9	progressed after anti-oestrogen therapy
		Fulvestrant 250 mg	61/5.5m				
Johnston SoFEA (NCT00253422) 2013	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 250mg + anastrozole 1mg	63/4.4m	723	58.9/100	58.9	progressed after NSAI therapy
		Fulvestrant 250mg + Placebo	63/4.8m				
		Exemestane 25mg	68/3.4m				
Dirix 2008	OP, RCT, phase 2	Exemestane 25mg + celecoxib 800mg	56/5.85m	111	76.5/NA	76.5	progressed after tamoxifen therapy.
		Exemestane 25mg	56/4.0m				
Yardley BOLERO-2 (NCT00863655) 2013	DB, PB, RCT phase 3	Exemestane 25mg + Everolimus 10mg	62/7.8m	724	16.1/100	16.1	progressed after NSAI therapy
		Exemestane 25mg + Placebo	61/3.2m				
Yardley_b E2112 (NCT02115282) 2013	DB, PB, RCT phase 2	Exemestane 25mg + Entinostat 5mg	63/4.3m	130	60.1/100	60.1	progressed after NSAI therapy
		Exemestane 25mg + Placebo	62/2.3m				
Cristofanilli PALOMA-3 (NCT01942135) 2016	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500mg + Palbociclib 125mg	57/9.5m	521	59.7/79.3	59.7	progressed after anti-oestrogen therapy
		Fulvestrant 500mg + Placebo	56/4.6m				
Zhang (NCT01300351) 2016	DB, RCT phase 2	Fulvestrant 250 mg	55/8.0m	221	NA/100	NA	progressed after anti-oestrogen therapy
		Fulvestrant 500 mg	55/4.0m				
Pritchard FINDER2 (NCT00313170) 2010	DB, RCT phase 2	Fulvestrant 250 mg	63/3.1m	144	77.7/100	77.7	progressed after anti-oestrogen therapy
		Fulvestrant 500 mg -> Fulvestrant 250 mg	69/6.1m				
		Fulvestrant 500 mg	67/6.0m				
Ohno FINDER1	DB, RCT phase 2	Fulvestrant 250 mg	61/6.0m	143	56.6/100	56.6	progressed after anti-oestrogen therapy

(NCT00305448) 2010		Fulvestrant 500 mg -> Fulvestrant 250 mg	62/7.5m				
		Fulvestrant 500 mg	61/6.0m				
Jonat 1996	OP, RCT, phase 3	Anastrozole 1mg	65/4.7m	378	NA/100	NA	progressed after tamoxifen therapy.
		Anastrozole 10mg	66/5.6m				
		Megestrol acetate 160mg	64/4.3m				
Campos 2009	OP, RCT, phase 2	Anastrozole 1mg	61/4.2m	128	NA/100	NA	progressed after anti-oestrogen therapy
		Exemestane 25mg	64/3.7m				
Di Leo_b BELLE-3 (NCT01633060) 2018	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500 mg + Buparlisib 100mg	60/3.9m	432	72.9/100	72.9	progressed after aromatase inhibitors and mTOR inhibitor combination therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	62/1.8m				
Baselga_b BELLE-2 (NCT01610284) 2017	DB,PB,RCT, phase 3	Fulvestrant 500 mg + Buparlisib 100mg	62/6.9m	1147	59.1/100	59.1	progressed after AI therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	61/5.0m				
Musolino (NCT01528345) 2017	DB,PB ,RCT, phase 2	Fulvestrant 500 mg + Dovitinib 500mg	63/5.5m	97	67.1/100	67.1	progressed after anti-oestrogen therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	63/5.5m				
Krop FERGI (NCT01437566) 2016	DB, PB, RCT phase 2	Fulvestrant 500 mg + Pictilisib 340mg	60/6.6m	168	55.3/100	55.3	progressed after AI therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	63/5.1m				
Slamon MONALEESA-3 (NCT02246621) 2018	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500 mg + Ribociclib 600mg	63/14.6m	345	60.5/100	60.5	progressed after anti-oestrogen therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	63/9.1m				
Sledge MONARCH-2 (NCT02107703) 2017	DB, PB, RCT phase 3	Fulvestrant 500 mg + Abemaciclib 300mg	59/16.4m	669	55.8/82.3	55.8	progressed after anti-oestrogen therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	62/9.3m				
O'Shaughnessy (NCT01381874) 2015	OP, RCT, phase 2	Exemestane 25mg	63/3.7m	297	46.1/100	46.1	progressed after NSAI therapy
		abiraterone acetate plus prednisone	62/3.7m				

		abiraterone acetate plus prednisone plus exemestane	64/4.5m				
Zaman (NCT01160718) 2015	DB,PB, RCT phase 2	Fulvestrant 500 mg + Selumetinib 75mg	66/5.6m	46	57.1/100	57.1	progressed after AI therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	69/3.7m				
Krop[$] (NCT02007512) 2017	DB, PB, RCT	Exemestane 25mg + Placebo	NA/3.9m	120	NA/NA	NA	progressed after anti-oestrogen therapy
		Exemestane 50mg + Enzalutamide 160mg	NA/3.6m				
Baselga[$] SANDPIPER (NCT02340221) 2017	DB, PB, RCT, 2ce, C2 previous)	Fulvestrant 500 mg + Taselisib 4mg	NA/7.4m	516	NA/100	NA	progressed after AI therapy
		Fulvestrant 500 mg + Placebo	NA/5.4m				
Tryfonidis (NCT00066378) 2015	DB,PB, RCT phase 2	Anastrozole 1mg + Gefitinib 500mg	64/NA	71	NA/100	NA	previously treated with anti-estrogen therapy
		Anastrozole 1mg	63/NA				

HR: hormone receptor; OP: Open label DB: double blind, MC: Multiple center, RCT: randomized controlled trial, NA: not available, AI : aromatase inhibitor
[$]: data from conference abstract

Rugo HS et al., 2016 [21].

ASCO-Guidelines: Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence

Guide for Rating of Potential for Bias

Rating of Potential for Bias	Definitions for Rating Potential for Risk of Bias in Randomized Controlled Trials
Low risk	No major features in the study that risk biased results and none of the limitations are thought to decrease the validity of the conclusions. The study avoids problems such as failure to apply true randomization, selection of a population unrepresentative of the target patients, high dropout rates, and no intention-to-treat analysis; and key study features are described clearly (including the population, setting, interventions, comparison groups, measurement of outcomes, and reasons for dropouts).
Intermediate	The study is susceptible to some bias, but flaws are not sufficient to invalidate the results. Enough of the items introduce some uncertainty about the validity of the conclusions. The study does not meet all the criteria required for a rating of good quality, but no flaw is likely to cause major bias. The study may be missing information, making it difficult to assess limitations and potential problems.
High risk	There are significant flaws that imply biases of various types that may invalidate the results. Several of the items introduce serious uncertainty about the validity of the conclusions. The study has serious errors in design, analysis, or reporting; large amounts of missing information; or discrepancies in reporting.

Definitions for Types of recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Definitions for Strengths of evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits *v* harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Definitions for Strengths of recommendation

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

ASCO-Guidelines: Endocrine therapy for women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer.

Ergebnisse der syst. Literaturauswertung: Systematic reviews:

Table 1. Main Findings From Systematic Review (all included meta-analyses)

Study	Evidence Base	Main Findings
Endocrine *v* chemotherapy		
Wilcken[8]	Six trials including 692 patients with MBC (for OS comparison)	No significant difference in OS was detected (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.79 to 1.12; $P = .5$), with nonsignificant heterogeneity detected
	Compared single-agent endocrine treatment with single-agent chemotherapy	Significant benefit in response rates (eight trials involving 817 women) for chemotherapy over endocrine therapy was detected (RR, 1.25; 95% CI, 1.01 to 1.54; **$P = .04$**)
		Authors conclude that standard first-line treatment for patients with MBC should be endocrine therapy rather than chemotherapy, except in presence of rapidly progressing disease
Single-agent *v* single-agent hormone therapies		
Chi[30]	23 trials including 7,242 patients (patients with advanced breast cancer were subset of total population)	Toremifene was associated with more vaginal bleeding (OR, 0.45; 95% CI, 0.26 to 0.80; **$P < .05$**) and greater decrease in serum triglyceride levels (SMD, −1.15; 95% CI, −1.90 to −0.39; **$P < .05$**) than tamoxifen
	Compared toremifene and tamoxifen	Evidence suggests toremifene could be an alternative to tamoxifen for patients with advanced breast cancer
Cope[31]	11 RCTs including 5,808 postmenopausal women with advanced breast cancer after endocrine therapy failure	Fulvestrant 500 mg was superior to fulvestrant 250 mg, megestrolacetate, and anastrozole for PFS (**$P < .05$**)
	Compared fulvestrant 500 mg, fulvestrant 250 mg, fulvestrant 250 mg loading dose, anastrozole 1 mg, megestrol acetate, letrozole 2.5 mg, letrozole 0.5 mg, and exemestane	
Xu[32]	Six RCTs including 2,560 postmenopausal patients with HR-positive advanced breast cancer	AIs were superior to tamoxifen alone for response (ORR; OR, 1.56; 95% CI, 1.17 to 2.07; **$P < .05$**) and CBR (OR, 1.70; 95% CI, 1.24 to 2.33; **$P < .05$**)
	Compared AIs *v* tamoxifen	
Single-agent *v* combination endocrine therapies		
Tan[33]	Two RCTs including patients with HR-positive advanced breast cancer (total patients, NR)	None of the comparisons for PFS, OS, or response showed statistically significant difference
	Compared fulvestrant + AI *v* AI alone (both studied anastrozole in combination with fulvestrant)	
Valachis[34]	Four RCTs including 2,125 patients with HR-positive advanced breast cancer	No difference detected between fulvestrant + AIs and tamoxifen for OS, TTP, CBR, or ORR
	Compared fulvestrant + AIs *v* tamoxifen	Hormonal agents other than fulvestrant were associated with great likelihood of joint disorders (**$P < .05$**)
Endocrine therapy ± mTOR inhibitors		
Bachelot[35]	Six RCTs (total patients, NR)	Everolimus + exemestane was superior to fulvestrant 250 mg and fulvestrant 500 mg for PFS and TTP (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.38 to 0.58; **$P < .05$** and hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.45 to 0.77; **$P < .05$**, respectively)
	All patients had HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer	Analysis suggests that everolimus + exemestane is superior to fulvestrant 250 mg and 500 mg for PFS and TTP in patients with HR-positive, HER2-negative breast cancer with disease progression after endocrine therapy; however, there are no RCTs currently available providing direct comparison
	Included studies identified by systematic literature review (sources: Cochrane Library, National Horizon Scanning Centre, and NICE Web sites)	
	Comparisons were: everolimus + exemestane or everolimus + tamoxifen *v* fulvestrant	

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CBR, clinical benefit rate; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; mTOR, mammalian target of rapamycin; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomized controlled trial; RR, response rate; TTP, time to progression.