

## Abemaciclib

Beschluss vom: 2. Mai 2019/ 5. Dezember 2019/ 3. September 2020/ 1. April 2021/ 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 2. Mai 2019/ 5. Dezember 2019/ 3. September 2020/ 1. April 2021/ 19. Mai 2022

BAnz AT 28.06.2019 B5/ 24.12.2019 B5/ 03.11.2020 B2/ 06.05.2021 B5/ 28.06.2022 B6

Gültig bis: unbefristet

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.09.2018):

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

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

### Hinweis:

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

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

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

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

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-153) sofern nicht anders indiziert.

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

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

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

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie

### Mortalität

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

### Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>k</sup></b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	246	16,44 [14,17; 19,73]	128	11,08 [7,43; 15,91]	0,596 [0,467; 0,761]

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

					0,804
MONARCH plus <sup>c</sup>	Endpunkt nicht erhoben				

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)</b>					
Keine verwertbaren Daten					
<b>Gesundheitszustand (EQ 5D-VAS)</b>					
Keine verwertbaren Daten					

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	245	0,1 [0,1; 0,1] 242 (98,8)	128	0,6 [0,5; 1,0] 117 (91,4)	-
MONARCH plus <sup>c</sup>	81	0,1 [0,1; 0,2] 81 (100)	40	1,0 [0,4; 2,1] 34 (85,0)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	245	n. e. [36,8; n. b.] 72 (29,4)	128	52,0 [42,5; n. b.] 18 (14,1)	1,96 [1,17; 3,30] 0,009
MONARCH plus <sup>c</sup>	81	n. e. [26,7; n. b.] 18 (22,2)	40	n. e. 3 (7,5)	2,60 [0,76; 8,84] 0,113
Gesamt <sup>d</sup>					2,05 [1,27; 3,30] 0,003
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	245	3,7 [2,7; 5,6] 166 (67,8)	128	42,5 [20,8; n. b.] 38 (29,7)	3,39 [2,37; 4,85] < 0,001
MONARCH plus <sup>c</sup>	81	8,4 [3,7; 13,1] 52 (64,2)	40	n. e. [10,7; n. b.] 8 (20,0)	3,99 [1,90; 8,41] < 0,001
Gesamt <sup>d</sup>					3,50 [2,53; 4,83] < 0,001

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>f</sup></b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	245	n. e. 52 (21,2)	128	n. e. 7 (5,5)	3,50 [1,59; 7,72] < 0,001
MONARCH plus <sup>c</sup>	81	n. e. [26,8; n. b.] 10 (12,3)	40	n. e. 1 (2,5)	3,60 [0,46; 28,20] 0,192
Gesamt <sup>d</sup>					3,51 [1,68; 7,35] < 0,001
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
<b>Neutropenie<sup>g</sup> (schwere UEs)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	245	n. e. 63 (25,7)	128	n. e. 2 (1,6)	18,27 [4,47; 74,70] < 0,001
MONARCH plus <sup>c</sup>	81	n. e. [14,7; n. b.] 28 (34,6)	40	n. e. 2 (5,0)	7,14 [1,70; 29,99] 0,002
Gesamt <sup>d</sup>					11,52 [4,22; 31,49] < 0,001
<b>Diarrhö (PT, schwere UEs)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	245	n. e. 35 (14,3)	128	n. e. 1 (0,8)	18,30 [2,51; 133,70] < 0,001
MONARCH plus <sup>c</sup>	81	n. e. 1 (1,2 <sup>h</sup> )	40	n. e. 0 (0)	n. b. <sup>i</sup> 0,482
Gesamt <sup>d</sup>					n. b.

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

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	245	8,5 [6,3; 19,0] 117 (47,8)	128	n. e. [33,3; n. b.] 29 (22,7)	2,38 [1,58; 3,57] < 0,001
MONARCH plus <sup>c</sup>	81	n. e. 18 (22,2)	40	n. e. 3 (7,5)	2,59 [0,76; 8,82] 0,114
Gesamt <sup>d</sup>					2,40 [1,63; 3,53] < 0,001
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	245	n. e. 36 (14,7)	128	n. e. 5 (3,9)	3,35 [1,31; 8,58] 0,007
MONARCH plus <sup>c</sup>	81	k. A. 7 (8,6)	40	k. A. 1 (2,5)	2,61 [0,32; 21,24] 0,371 <sup>i</sup>
Gesamt <sup>d</sup>					3,22 [1,37; 7,58] 0,008
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>c. Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20.06.2019; Studie MONARCH plus: 18.05.2020</p> <p>d. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>e. Zeit bis zur 1. Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Skalenspannweite: 0 bis 11) gegenüber Studienbeginn oder Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) jeweils erstes Auftreten. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>f. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>g. PT-Sammlung des pU: operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>j. p-Wert vermutlich Wald-Test</p> <p>k. aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p>					

Verwendete Abkürzungen:

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

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>

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

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-153) sofern nicht anders indiziert.

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

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

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

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie

### Mortalität

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

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>MONARCH plus<sup>c</sup></b>					
nicht viszerale Metastasen	6	k. A. 1 (16,7 <sup>h</sup> )	3	k. A. 0 (0)	n. b. <sup>i</sup> 0,999
viszerale Metastasen	17	k. A. 5 (29,4 <sup>h</sup> )	10	k. A. 5 (50,0 <sup>h</sup> )	0,34 [0,10; 1,21] 0,097
<b>Gesamt<sup>d</sup></b>					Interaktion: 0,022 <sup>j</sup>
nicht viszerale Metastasen					n. b.
viszerale Metastasen					0,44 [0,28; 0,71] 0,001

### Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>k</sup></b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	144	16,14 [12,00; 19,69] 103 (71,5)	66	6,84 [4,14; 9,47] 59 (89,4)	0,476 [0,344; 0,659] < 0,0001

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
MONARCH plus <sup>c</sup>	23	15,8 [7,43; n. e.] 40 (60,9)	13	5,6 [1,68; 7,69] 10 (76,9)	0,34 [0,14; 0,79] 0,0087
Gesamt <sup>d</sup>					0,455 [0,336; 0,617] < 0,0001
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie<sup>k</sup></b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	144	21,07 [17,72; 25,71] 89 (61,8)	66	10,52 [7,63; 19,17] 58 (87,9)	0,497 [0,356; 0,694] < 0,0001
MONARCH plus <sup>c</sup>	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Schmerz (kombinierter Endpunkt), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (BPI-SF)<sup>e</sup></b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	143	13,9 [9,3; 22,2] 70 (49,0)	66	6,0 [2,6; 20,3] 32 (48,5)	0,74 [0,49; 1,14] 0,171
MONARCH plus <sup>c</sup>	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	143	18,5 [11,1; 38,7] 61 (42,7)	66	16,8 [3,8; 35,0] 29 (43,9)	0,70 [0,45; 1,10] 0,121
MONARCH plus <sup>c</sup>	23	n. e. [3,2; n. b.] 8 (34,8)	13	n. e. [1,0; n. b.] 3 (23,1)	1,45 [0,38; 5,50] 0,573
Gesamt <sup>d</sup>					0,76 [0,49; 1,16] 0,196

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (BPI-SF)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	143	n. e. 23 (16,1)	66	n. e. 7 (10,6)	1,10 [0,47; 2,60] 0,827
MONARCH plus <sup>c</sup>	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)</b>					
Keine verwertbaren Daten					
<b>Gesundheitszustand (EQ 5D-VAS)</b>					
Keine verwertbaren Daten					

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	143	0,1 [<0,1; 0,1] 140 (97,9)	66	0,5 [0,3; 1,0] 59 (89,4)	-
MONARCH plus <sup>c</sup>	23	0,2 [0,1; 0,4] 23 (100)	13	0,9 [0,5; n. b.] 9 (69,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	143	47,1 [34,0; n. b.] 40 (28,0)	66	29,9 [15,1; n. b.] 14 (21,1)	0,96 [0,52; 1,78] 0,896
MONARCH plus <sup>c</sup>	23	n. e. [22,9; n. b.] 6 (26,1)	13	n. e. 1 (7,7)	2,21 [0,26; 18,84] 0,459
Gesamt <sup>d</sup>					1,02 [0,56; 1,86] 0,941
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	143	4,6 [1,9; 9,0] 99 (69,2)	66	28,0 [9,9; n. b.] 21 (31,8)	2,61 [1,63; 4,19] < 0,001
MONARCH plus <sup>c</sup>	23	5,6 [1,8; 13,3] 16 (69,6)	13	n. e. [2,7; n. b.] 1 (7,7)	9,57 [1,27; 72,27] < 0,007
Gesamt <sup>d</sup>					2,79 [1,76; 4,43] < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>f</sup></b>					
MONARCH 2 <sup>c</sup>	143	n. e. [38,1; n. b.] 34 (23,8)	66	n. e. 2 (3,0)	6,49 [1,55; 27,12] 0,003
MONARCH plus <sup>c</sup>	23	n. e. [18,5; n. b.] 2 (8,7)	13	n. e. 1 (7,7)	0,56 [0,05; 6,73] 0,643

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

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

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>

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

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

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

#### Mortalität

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

#### Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>e</sup></b>					
	26	28,21 [14,83; 50,60] 17 (65,4)	20	9,67 [4,31; 15,62] 16 (80)	0,372 [0,181; 0,766] 0,0055 AD: + 18,5 Monate

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-32) sofern nicht anders indiziert.

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

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23</b>					
Neben-wirkungen der systemischen Behandlung	26	n. e. [42,21; n. b.] 6 (23,1)	20	30,51 [9,34; n. b.] 7 (35,0)	0,31 [0,09; 1,03] 0,045
Brustsymptome	26	n. e. [47,24; n. b.] 4 (15,1)	20	n. e. [10,59; n. b.] 2 (10,0)	0,77 [0,12; 4,86] 0,779
Armsymptome	26	52,08 [31,04; 52,08] 7 (26,9)	20	n. e. [9,53; n. b.] 5 (25,0)	0,42 [0,11; 1,56] 0,185
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>				
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)<sup>k</sup></b>					
	26	44,25 [30,51; n. e.] 9 (34,6)	20	n. e. [10,59; n. e.] 4 (20,0)	0,94 [0,28; 3,23] 0,923
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)<sup>k</sup></b>					
	26	44,25 [30,51; n. e.] 9 (34,6)	20	n. e. [10,59; n. e.] 4 (20,0)	0,94 [0,28; 3,23] 0,923
<b>EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)</b>					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>g</sup></b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Globaler Gesundheitszustand	26	n. e. [35,54; n. b.] 5 (19,2)	20	22,65 [9,21; n. b.] 6 (30,0)	0,33 [0,09; 1,22] 0,083
Körperliche Funktion	26	n. e. 4 (15,4)	20	33,17 [10,59; n. b.] 5 (25,0)	0,37 [0,10; 1,45] 0,140
Rollenfunktion	26	47,70 [37,58; n. b.] 9 (34,6)	20	38,70 [10,59; 42,87] 8 (40,0)	0,37 [0,12; 1,12] 0,067
Emotionale Funktion	26	n. e. [44,25; n. b.] 3 (11,5)	20	n. e. [10,59; n. b.] 3 (15,0)	0,29 [0,05; 1,63] 0,142
Kognitive Funktion	26	47,70 [18,94; n. b.] 9 (34,6)	20	19,36 [5,82; n. b.] 8 (40,0)	0,43 [0,16; 1,21] 0,101
Soziale Funktion	26	n. e. [51,42; n. b.] 5 (19,2)	20	24,89 [9,34; n. b.] 5 (25,0)	0,34 [0,09; 1,29] 0,098
<b>Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23</b>					
Körperbild	26	n.e. [23,54; n. b.] 6 (23,1)	20	n. e. 3 (15,0)	0,98 [0,24; 4,04] 0,979
Sexuelle Funktion	26	n. e. [11,93; n. b.] 7 (26,9)	20	45,63 [12,89; 45,63] 4 (20,0)	0,93 [0,27; 3,23] 0,907
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>				
Zukunftsperspektive	26	n. e. 3 (11,5)	20	36,89 [13,15; n. b.] 3 (6,7)	0,32 [0,05; 2,06] 0,208

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	26	0,13 [0,07; 0,23] 25 (96,2)	20	0,44 [0,16; 1,58] 19 (95,0)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	26	n. e. [37,45; n. b.] 7 (26,9)	20	n. e. 1 (5,0)	4,33 [0,52; 36,10] 0,140
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	26	3,02 [0,95; 6,77] 19 (73,1)	20	27,35 [9,24; n. b.] 4 (20,0)	5,75 [1,94; 17,06] <0,001 AD: - 24,3 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>i</sup></b>					
	26	n.e. [48,72; n. b.] 3 (11,5)	20	n. e. 0 (0)	┘ 0,213
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>j</sup>	26	k.A. 14 (53,8)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>j</sup>	26	k.A. 2 (7,7)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt</p> <p><sup>c</sup> Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p><sup>d</sup> p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p><sup>e</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p><sup>f</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p><sup>g</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p>					

<sup>h</sup> Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.

<sup>i</sup> Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente

<sup>j</sup> die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.

<sup>k</sup> Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

<sup>l</sup> HR kann nicht sinnvoll geschätzt werden (kein Ereignis im Kontrollarm)

Verwendete Abkürzungen:

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE

Erläuterungen:

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

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

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

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

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

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

n.b.: nicht bewertbar

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

Gesamtpopulation laut Anwendungsgebiet:

14 560 bis 70 550 Patientinnen

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

ca. 7 400 - 34 790 Patientinnen

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

ca. 1 190 - 5 760 Patientinnen

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

ca. 5 470- 24 900 Patientinnen

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

ca. 906 - 4 118 Patientinnen

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
+ Fulvestrant	3 708,90 €
Gesamt	27 346,30 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
<i>Antiöstrogene</i>	
Fulvestrant	3 708,90 €
Tamoxifen	72,20 €
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Ribociclib + Anastrozol	29 848,90 €
Ribociclib + Letrozol	29 835,25 €
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Abemaciclib + Anastrozol	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	23 813,84 €
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Palbociclib	30 196,27 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Palbociclib + Anastrozol	30 386,36 €
Palbociclib + Letrozol	30 372,71 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	33 653,01 €
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Palbociclib	4 113,06 €
+ Fulvestrant	3 994,20 €
Gesamt	34 190,47 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib plus Fulvestrant	
Abemaciclib	41 008,92 €
Fulvestrant	9 696,87 €
Gesamt	50 705,80 €
LHRH-Analogon <sup>4</sup>	1 790,38 € - 2 235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen plus LHRH-Analogon	
Tamoxifen	71,10 €
LHRH-Analogon	1 790,38 € - 2 235,96 €
Gesamt	1 861,48 € - 2 307,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.04.2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>4</sup> Leuprorelin oder Goserelin

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
+ Fulvestrant	3 708,90 €
Gesamt	27 346,30 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Antiöstrogene</i>	
Fulvestrant	3 708,90 €
Tamoxifen	72,20 €
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>	
Exemestan	425,37 €
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i> <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	
Everolimus	8 907,10 €
+ Exemestan	425,37 €
Gesamt	9 332,47 €
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Ribociclib	29 658,81 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Ribociclib + Anastrozol	29 848,90 €
Ribociclib + Letrozol	29 835,25 €
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Abemaciclib + Anastrozol	23 827,49 €
Abemaciclib + Letrozol	23 813,84 €
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Palbociclib	30 196,27 €
Anastrozol	190,09 €

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28.996,56 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Gesamt:	37.335,32 €
LHRH-Analogon	1.793,02 € - 2.176,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	69,28 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Megestrol	5.511,38 €
Medroxyprogesteron	1.188,77 € - 2.377,54 €
LHRH-Analogon	1.793,02 € - 2.176,42 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt