



IQWiG-Berichte – Nr. 927

**Abemaciclib
(Mammakarzinom;
Kombination mit
Fulvestrant) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-32
Version: 1.0
Stand: 10.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-32

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Ulrich Grouven
- Charlotte Hecker
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02107703, NCT02763566

Keywords: Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02107703, NCT02763566

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | x |
| Abkürzungsverzeichnis | xv |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 16 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 18 |
| 2.3.1 Informationsbeschaffung | 18 |
| 2.3.2 Eingeschlossene Studien | 20 |
| 2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie | 22 |
| 2.4.1 Studiencharakteristika | 22 |
| 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 37 |
| 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte..... | 37 |
| 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial | 40 |
| 2.4.2.3 Ergebnisse | 42 |
| 2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren..... | 51 |
| 2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 53 |
| 2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 53 |
| 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 57 |
| 2.5 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | 59 |
| 2.5.1 Studiencharakteristika | 59 |
| 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 63 |
| 2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte..... | 63 |
| 2.5.2.2 Verzerrungspotenzial | 65 |
| 2.5.2.3 Ergebnisse | 67 |
| 2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren..... | 75 |
| 2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 77 |
| 2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 77 |

| | | |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.5.3.2 | Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 81 |
| 2.6 | Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | 83 |
| 2.6.1 | Studiencharakteristika | 83 |
| 2.6.2 | Ergebnisse zum Zusatznutzen | 87 |
| 2.6.2.1 | Eingeschlossene Endpunkte..... | 87 |
| 2.6.2.2 | Verzerrungspotenzial | 88 |
| 2.6.2.3 | Ergebnisse..... | 90 |
| 2.6.2.4 | Subgruppen und andere Effektmodifikatoren..... | 97 |
| 2.6.3 | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 97 |
| 2.6.3.1 | Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 97 |
| 2.6.3.2 | Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 102 |
| 2.7 | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung | 103 |
| 3 | Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie..... | 105 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) | 105 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 105 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 105 |
| 3.1.3 | Patientinnen in der GKV-Zielpopulation | 106 |
| 3.1.4 | Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 107 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..... | 107 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 108 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 108 |
| 3.2.3 | Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 109 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 109 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 110 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 111 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 111 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 113 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 113 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 113 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 115 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 116 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 118 |

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5 | Literatur | 122 |
| | Anhang A – Ergänzende Informationen zur MONARCH 2-Studie, Gesamtpopulation..... | 128 |
| | A.1 – Studie MONARCH 2, Angaben zu Folgetherapien (Gesamtpopulation) | 128 |
| | Anhang B – Weitere Informationen zu Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie), MONARCH 2..... | 129 |
| | B.1 – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Schmerz..... | 129 |
| | B.2 – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven, MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019..... | 130 |
| | B.2.1 – Mortalität..... | 130 |
| | B.2.2 – Morbidität..... | 131 |
| | B.2.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 136 |
| | B.2.4 – Nebenwirkungen | 141 |
| | B.3 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen | 143 |
| | Anhang C – Weitere Informationen zu Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben), MONARCH 2 | 147 |
| | C.1 – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Schmerz..... | 147 |
| | C.2 – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) | 148 |
| | C.2.1 – Mortalität..... | 148 |
| | C.2.2 – Morbidität..... | 149 |
| | C.2.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 154 |
| | C.2.4 – Nebenwirkungen | 159 |
| | C.3 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen | 161 |
| | Anhang D – Ergänzende Darstellung der Studienergebnisse der MONARCH plus- Studie (Gesamtpopulation) | 165 |
| | Anhang E – Weitere Informationen zu Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben), MONARCH 2 | 167 |
| | E.1 – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Schmerz..... | 167 |
| | E.2 – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) | 168 |
| | E.2.1 – Mortalität..... | 168 |
| | E.2.2 – Morbidität..... | 169 |
| | E.2.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 174 |
| | E.2.4 – Nebenwirkungen | 179 |
| | E.3 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen | 181 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant | 4 |
| Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 15 |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant | 17 |
| Tabelle 5: Studienpool – direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 20 |
| Tabelle 6: Datenlage in der Nutzenbewertung | 21 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant | 23 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 26 |
| Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 32 |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)..... | 34 |
| Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 36 |
| Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)..... | 39 |
| Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)..... | 41 |
| Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) . | 43 |
| Tabelle 15: Subgruppen (Symptomatik; Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)..... | 52 |
| Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)..... | 54 |
| Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)..... | 58 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 61 |
| Tabelle 19: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 64 |
| Tabelle 20: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)..... | 66 |
| Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 68 |
| Tabelle 22: Subgruppen (Symptomatik; Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 76 |
| Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 78 |
| Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 82 |
| Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 85 |
| Tabelle 26: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)..... | 88 |
| Tabelle 27: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 89 |
| Tabelle 28: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 91 |
| Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)..... | 99 |
| Tabelle 30: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) | 102 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 31: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 104 |
| Tabelle 32: Gegenüberstellung der Patientenzahlen in der GKV | 106 |
| Tabelle 33: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 114 |
| Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation | 115 |
| Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin..... | 116 |
| Tabelle 36: Angaben zu systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation) | 128 |
| Tabelle 37: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) | 129 |
| Tabelle 38: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 143 |
| Tabelle 39: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 144 |
| Tabelle 40: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 145 |
| Tabelle 41: Abbrüche wegen UEs ^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 146 |
| Tabelle 42: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)..... | 147 |
| Tabelle 43: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 161 |
| Tabelle 44: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 162 |
| Tabelle 45: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 163 |
| Tabelle 46: Abbrüche wegen UEs ^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 164 |
| Tabelle 47: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen)..... | 165 |
| Tabelle 48: Ergebnisse (Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 166 |
| Tabelle 49: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)..... | 167 |
| Tabelle 50: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 181 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 51: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 182 |
| Tabelle 52: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 183 |
| Tabelle 53: Abbrüche wegen UEs ^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 184 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung A1 | 130 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 131 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 131 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 132 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 132 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 133 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 133 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 134 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 134 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 135 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 135 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 136 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 136 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 137 |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 137 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 138 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 138 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 139 |
| Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 139 |
| Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 140 |
| Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 | 140 |
| Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung A1 | 141 |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung A1 | 141 |
| Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung A1 | 142 |
| Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung B1 | 148 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 149 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 149 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 150 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 150 |
| Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 151 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 151 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 152 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 152 |
| Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 153 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1..... | 153 |
| Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1..... | 154 |
| Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 154 |
| Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 155 |
| Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 155 |
| Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 156 |
| Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 156 |
| Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 157 |
| Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 157 |
| Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 158 |
| Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 | 158 |
| Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung B1..... | 159 |
| Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B1..... | 159 |
| Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B1 | 160 |
| Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung B2..... | 168 |
| Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 169 |
| Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 169 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 170 |
| Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 170 |
| Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 171 |
| Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 171 |
| Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 172 |
| Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 172 |
| Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 173 |
| Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 173 |
| Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 174 |
| Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 174 |
| Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 175 |
| Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 175 |
| Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 176 |
| Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 176 |
| Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 177 |
| Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 177 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 178 |
| Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2 | 178 |
| Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung B2..... | 179 |
| Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B2..... | 179 |
| Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B2..... | 180 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDK | cyclinabhängige Kinase |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| 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 |
| EQ-5D-5L | European-Quality-of-Life-5-Dimensions-5-Level |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon (Gonadotropin freisetzendes Hormon) |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2) |
| HR | Hormonrezeptor |
| ITT | Intention to treat |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| mBPI-SF | modified Brief Pain Inventory-Short Form |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| MID | Minimal important Difference (kleinster relevanter Unterschied) |
| PFS | progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) |
| PT | bevorzugter Begriff |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.11.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2020 aus [1,2]. Der pharmazeutische Unternehmer hat den G-BA jedoch darüber informiert, dass aktuelle Ergebnisse zum Gesamtüberleben früher vorliegen als erwartet und bereits verfügbar sind. Daraufhin hat der G-BA mit Beschluss vom 05.12.2019 die Frist bis zum 15.03.2020 verkürzt [3,4]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da die aus der MONARCH 2-Studie für die Erstbewertung [5,6] zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben nur vorläufig waren und nur eine geringe Anzahl an Ereignissen für diesen Endpunkt vorlag. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie MONARCH 2 vorgelegt werden [1].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der

Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.7 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [7] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2020 übermittelt.

Die Befristung erfolgte, da die aus der MONARCH 2-Studie für die Erstbewertung zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben nur vorläufig waren und nur eine geringe Anzahl an Ereignissen für diesen Endpunkt vorlag. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie MONARCH 2 vorgelegt werden.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausestatus der Patientinnen insgesamt 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf die in Tabelle 2 dargestellten 3 Fragestellungen A1, B1 und B2 (Benennung gemäß Erstbewertung).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b | | |
| A1 | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind |
| B1 | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | Weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^c) oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. |
| B2 | prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^{c, d} |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

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

c. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz bei postmenopausalen Frauen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung [8]. Für den Einsatz bei prä- und perimenopausalen Frauen (B2) besteht keine Zulassung von Fulvestrant, aber Fulvestrant stelle laut Leitlinien neben weiteren Wirkstoffen wie Tamoxifen zusammen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion eine etablierte Therapieoption dar. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, Fulvestrant bzw. Fulvestrant allein, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, als hinreichend geeigneten Komparator zu bewerten sowie die Daten aus der Studie MONARCH 2 für die Nutzenbewertung auch für die Teilpopulationen B1 und B2 heranzuziehen [1].

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle 3 Fragestellungen der vorliegenden Bewertung (A1, B1 und B2). Somit folgt der pU der Festlegung des G-BA ausschließlich für die Fragestellungen A1 und B1. Der pU weicht für prä- und perimenopausale Patientinnen (Fragestellung B2) von der Vergleichstherapie des G-BA ab. Allerdings sieht der

G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im Anwendungsgebiet B2 einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigt, Fulvestrant bzw. Fulvestrant allein, als hinreichend geeigneten Komparator zu bewerten. Daher werden für die Teilpopulation B2 auch Studienergebnisse mit vergleichenden Daten gegenüber Fulvestrant für die Bewertung herangezogen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse (Fragestellung A1, B1 und B2)

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung der Fragestellungen A1, B1 und B2 wird jeweils eine Teilpopulation der Studie MONARCH 2 eingeschlossen.

Abweichend vom pU wird für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 zusätzlich auch jeweils eine Teilpopulation der Studie MONARCH plus als relevant erachtet. Ergebnisse der MONARCH plus-Studie basierend auf den Teilpopulationen A1 und B1 liegen nicht vor.

Studie MONARCH 2

Bei der Studie MONARCH 2 handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+Placebo) verglichen wird. In die Studie wurden Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs unabhängig von ihrem Menopausenstatus eingeschlossen, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden.

Insgesamt wurden 713 Patientinnen in die Studie eingeschlossen (inklusive der 44 endokrin-naiven Patientinnen) und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Von diesen sind 374 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie), 210 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) und 46 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) relevant.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Bei der MONARCH 2-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie (geplantes Studienende: Januar 2024). Bisher liegen 3 Datenschnitte vor.

Studie MONARCH plus

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit (Fragestellung A1, Fragestellung B1 und Fragestellung B2)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für die Studie MONARCH 2 als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Bei allen weiteren Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet.

Ergebnisse für die Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie

Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt primär für die Studie MONARCH 2. Im Anschluss an die Ergebnisbeschreibung der MONARCH 2-Studie werden die zur Verfügung stehenden Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus dahin gehend betrachtet, ob sie die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 unterstützen oder infrage stellen.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Brustsymptome zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Für den Endpunkt Armsymptome zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Armsymptome bei Patientinnen < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (modified Brief Pain Inventory-Short Form [mBPI-SF]) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für die Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QOL-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QOL-BR23 (Funktionsskalen)

Für die Endpunkte Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegen keine verwertbaren Auswertungen für die spezifischen UEs (Neutropenien [CTCAE-Grad ≥ 3] und Diarrhöen [(CTCAE-Grad ≥ 3]) vor.

MONARCH plus-Studie: Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur Studie MONARCH 2

Die wenigen vorliegenden Daten der Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus stellen die Auswertungen der Studie MONARCH 2 nicht infrage. Die Ergebnisse zu den SUEs stützen vielmehr den in der Studie MONARCH 2 beobachteten höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Ergebnisse für die Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben

Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt primär für die Studie MONARCH 2. Im Anschluss an die Ergebnisbeschreibung der MONARCH 2-Studie werden die zur Verfügung stehenden Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus dahin gehend betrachtet, ob sie die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 unterstützen oder infrage stellen.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Schlaflosigkeit bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Für die Endpunkte Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome und Armsymptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für die Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene LebensqualitätGesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Für die Endpunkte Rollenfunktion, kognitive Funktion sowie soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für die Endpunkte Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegen keine verwertbaren Auswertungen für die spezifischen UEs (Neutropenien [CTCAE-Grad ≥ 3] und Diarrhöen [(CTCAE-Grad ≥ 3]) vor.

MONARCH plus-Studie: Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur Studie MONARCH 2

Die wenigen vorliegenden Daten der Gesamtpopulation stellen die Auswertungen der Studie MONARCH 2 nicht infrage. Die Ergebnisse unterstützen vielmehr den dargestellten positiven Effekt beim Gesamtüberleben sowie den negativen Effekt bei den SUEs.

Ergebnisse (Fragestellung B2): prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben

Die Ergebnisse basieren auf der Studie MONARCH 2 (Teilpopulation B2).

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLO-C30 (Symptomskalen) bzw. den EORTC QLO-BR23 (Symptomskalen)

Für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö, Brustsymptome und Armsymptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings ist der Effekt jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für die Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene LebensqualitätGesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLO-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) bzw. über den EORTC QLO-BR23 (Funktionsskalen)

Beim globalen Gesundheitszustand sowie bei den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegen keine verwertbaren Auswertungen für die spezifischen UEs (Neutropenien [CTCAE-Grad ≥ 3] und Diarrhöen [(CTCAE-Grad ≥ 3]) vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie)

In der Gesamtschau zeigen sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie sowohl positive als auch negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen zeigen sich bei 2 nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen, wovon einer ein geringes und einer (in der

Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre) ein beträchtliches Ausmaß aufweist. Hinzu kommt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in 1 Skala der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit beträchtlichem Ausmaß (soziale Funktion). Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte bei allen übergeordneten UE-Endpunkten sowie bei dem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom Diarrhö.

Die Nebenwirkungen zeigen sich in der hier vorliegenden Teilpopulation A1 insbesondere bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit erheblichem Ausmaß sowie den schwerwiegenden UEs mit beträchtlichem Ausmaß. Verwertbare Auswertungen zu spezifischen UEs liegen nicht vor.

Insgesamt überwiegen in der MONARCH 2-Studie die negativen Effekte mit teilweise erheblichen Ausmaß (schwere UEs) die positiven Effekte.

Zusätzlich wurden bei der Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONARCH plus-Studie, die der pU nicht in seine Bewertung einschließt, berücksichtigt. Die verfügbaren Daten unterstützen dabei die dargestellten negativen Effekte bei den schwerwiegenden UEs.

Zusammenfassend ergibt sich damit für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initial endokriner Therapie (Fragestellung A1) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

In der Gesamtschau zeigen sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie sowohl positive als auch negative Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Maßgeblich für die Gesamtaussage ist der positive Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, für den sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt. Darüber hinaus zeigen sich in der MONARCH 2-Studie mehrere positive Effekte mit geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß aus den Kategorien nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Dem stehen negative Effekte aus der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Es ergeben sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich höheren Schaden sowie ein Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte und dabei insbesondere den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht infrage.

Zusätzlich wurden bei der Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONARCH plus-Studie, die der pU nicht in seine Bewertung einschließt, berücksichtigt.

Die verfügbaren Daten auf Basis der Gesamtpopulation unterstützen dabei den dargestellten positiven Effekt beim Gesamtüberleben sowie den negativen Effekt bei den SUEs.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben (Fragestellung B1) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben

In der Gesamtschau zeigt sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie (Teilpopulation B2) ausschließlich ein negativer Effekt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Es handelt sich dabei um einen Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3). Verwertbare Auswertungen zu spezifischen UEs liegen nicht vor.

Zusammenfassend ergibt sich damit für prä- und perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung B2), ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b | | | |
| A1 | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c |
| B1 | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | Weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung) oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^{c, d} |
| B2 | prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^{c, d} |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei prä- und perimenopausalen Patientinnen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analogen vorliegt.</p> <p>c. In die Studie MONARCH 2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Der Zusatznutzen bzw. geringere Nutzen besteht ausschließlich gegenüber Fulvestrant, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird.</p> <p>e. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Gemäß Zulassung ist die Gabe von Abemaciclib entweder mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zu kombinieren. Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung ist die Kombination mit Fulvestrant [9].

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen insgesamt 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf die in Tabelle 4 dargestellten 3 Fragestellungen A1, B1 und B2 [2] (Benennung gemäß Erstbewertung [6]).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b | | |
| A1 | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind |
| B1 | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | Weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^c) oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist. |
| B2 | prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^{c, d} |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

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

c. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz bei postmenopausalen Frauen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung [8]. Für den Einsatz bei prä- und perimenopausalen Frauen (B2) besteht keine Zulassung von Fulvestrant, aber Fulvestrant stelle laut Leitlinien neben weiteren Wirkstoffen wie Tamoxifen zusammen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion eine etablierte Therapieoption dar. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, Fulvestrant bzw. Fulvestrant allein, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, als hinreichend geeigneten Komparator zu bewerten sowie die Daten aus der Studie MONARCH 2 für die Nutzenbewertung auch für die Teilpopulationen B1 und B2 heranzuziehen [1].

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle 3 Fragestellungen der vorliegenden Bewertung (A1, B1 und B2). Somit folgt der pU der Festlegung des G-BA ausschließlich für die Fragestellungen A1 und B1. Allerdings ist Fulvestrant für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, nur nach einer Vorbehandlung

mit einer Antiöstrogen-Therapie zugelassen [8]. Entsprechend dem Hinweis des G-BA [1] werden für die Fragestellung B1 auch solche Studien zum Vergleich mit Fulvestrant herangezogen, in denen Patientinnen zuvor mit Aromatasehemmern vorbehandelt wurden (siehe 2.5.1).

Der pU weicht für prä- und perimenopausale Patientinnen (Fragestellung B2) von der Vergleichstherapie des G-BA ab. Wie bereits in der Dossierbewertung A18-73 und im dazugehörigen Addendum A19-10 beschrieben, ist Fulvestrant als Monotherapie ausschließlich für post- und nicht für prä- und perimenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen [8]. Für die Fragestellung B2 trifft darüber hinaus zu, dass selbst wenn Fulvestrant eine Therapieoption nach Maßgabe des Arztes wäre, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Maßgabe des Arztes) für die vom pU herangezogene Studie MONARCH 2 weiterhin unklar ist. Den Studienärzten standen nicht mehrere Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen, zur Auswahl. In welcher Hinsicht Fulvestrant für alle prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden, die geeignete endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellen würde, ist damit unklar.

Allerdings sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im Anwendungsgebiet B2 einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigt, Fulvestrant bzw. Fulvestrant allein, als hinreichend geeigneten Komparator zu bewerten [1]. Fulvestrant stelle laut Leitlinien auch für prä- und perimenopausale Patientinnen neben weiteren Wirkstoffen wie Tamoxifen zusammen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion eine etablierte Therapieoption dar. Diese Auffassung werde auch in entsprechenden Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren unterstützt [1]. Daher werden für die Teilpopulation B2 auch Studienergebnisse mit vergleichenden Daten gegenüber Fulvestrant für die Bewertung herangezogen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abemaciclib (Stand zum 22.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Abemaciclib (letzte Suche am 22.01.2020)
- Suche in Studienregistern zu Abemaciclib (letzte Suche am 23.01.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Abemaciclib (letzte Suche am 07.04.2020)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit der Studienpools des pU wurde neben der Studie MONARCH 2 mit der Studie MONARCH plus (Kohorte B) eine zusätzliche Studie im Anwendungsgebiet identifiziert, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.

Relevanz der Studie MONARCH plus für die vorliegende Bewertung

In die Studie Studie MONARCH plus wurden postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren. In Kohorte B der Studie wird Abemaciclib + Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen. Die Studie umfasst damit Patientinnen, die für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 zu berücksichtigen sind. Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die Studie (Kohorte B) eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Angaben dazu, wie sich die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen auf die beiden Fragestellungen A1 und B1 verteilen, liegen nicht vor. Im Vergleich dazu umfassen die vom pU betrachteten Teilpopulationen A1 und B1 der MONARCH 2-Studie 584 Patientinnen. Für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 sind damit insgesamt 741 Patientinnen relevant, sodass die MONARCH plus-Studie einem Anteil von ca. 21 % der relevanten Patientinnen entspricht. Die Studie MONARCH plus wird somit als ausreichend groß erachtet, dass von einem Einfluss der Studie auf das Ergebnis der Nutzenbewertung basierend auf der Studie MONARCH 2 ausgegangen wird.

Der pU identifiziert diese von ihm durchgeführte Studie MONARCH plus zwar auch, allerdings berücksichtigt er selbst die Studie in seiner Nutzenbewertung nicht. Er begründet dies damit, dass es sich um eine laufende Studie handle, für die noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien. Ferner sei anzunehmen, dass die Daten dieser Studie mit nahezu ausschließlich asiatischen Patientinnen keine zusätzlich relevante Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung liefern würden.

Die Begründung des pU ist nicht sachgerecht. Es ist zwar richtig, dass es sich um eine noch laufende Studie im Anwendungsgebiet handelt (Studienstart: Dezember 2016; geplantes Studienende: November 2020), allerdings ist dies kein Ausschlussgrund, da bereits Ergebnisse vorliegen. Für die Studie MONARCH plus wurde bereits ein erster Datenschnitt (erfolgt am 29.03.2019) ausgewertet und veröffentlicht. Diese Ergebnisse wären im Dossier zu berücksichtigen gewesen.

Auch der Begründung des pU, dass es sich überwiegend um asiatische Patientinnen handle ohne zusätzlich relevante Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung, wird nicht gefolgt. Es stimmt, dass in die Studie überwiegend asiatische Patientinnen eingeschlossen wurden (142 von 157; \cong 90,4 %). Die Herkunft ist jedoch per se kein Ausschlussgrund und Studien mit

überwiegend asiatischen Patientinnen und Patienten werden regelhaft in Nutzenbewertungen eingeschlossen (z. B. [10]). Ob es sich bei der Herkunft um einen Effektmodifikator handelt (und die Studien daher beispielsweise nicht sinnvoll gemeinsam in einer Metaanalyse zusammengefasst werden können), ist anhand konkreter Daten projektspezifisch zu untersuchen. Der Ausschluss der Studie aufgrund der überwiegend asiatischen Herkunft der Patientinnen ist daher nicht sachgerecht.

Insgesamt ist damit der vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegte Studienpool unvollständig. Die Studie MONARCH plus wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt und der Einfluss der Studie auf die Bewertung eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.4.2.3 [Fragestellung A1] sowie 2.5.2.3 [Fragestellung B1]). Die Ergebnisse der Studie (Gesamtpopulation) werden ergänzend in Anhang D dargestellt.

2.3.2 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen | | |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein) | Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat]) |
| I3Y-MC-JPBL (MONARCH 2 ^d) | ja | ja | nein | nein ^e | ja [11-13] | ja [5,6,14-18] |
| I3Y-CR-JPBQ (MONARCH plus ^{d, f}) | nein | ja | nein | nein ^e | ja [19,20] | nein |

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA sowie weitere öffentlich verfügbare Dokumente zur Studie MONARCH 2 bzw. MONARCH plus.
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Aufgrund der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
f. Im Rahmen der Überprüfung der Informationsbeschaffung zusätzlich identifizierte Studie (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Studie wird für die Nutzenbewertung (Fragestellungen A1 und B1) als relevant erachtet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 6 zeigt die Datenlage, die sich basierend auf den relevanten Studien MONARCH 2 und MONARCH plus insgesamt für die Nutzenbewertung ergibt.

Tabelle 6: Datenlage in der Nutzenbewertung

| Fragestellung | Indikation | Vorgelegte Daten des pU | relevante Daten für die Nutzenbewertung | Abschnitt in der Nutzenbewertung |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs | | | | |
| A1 | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH 2 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH 2 ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH plus^a | Bewertung in Abschnitt 2.4 |
| B1 | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH 2 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH 2^b ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH plus^a | Bewertung in Abschnitt 2.5 |
| B2 | prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH 2 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH 2^b | Bewertung in Abschnitt 2.6 |
| <p>a. Der pU berücksichtigt die Studie MONARCH plus in seiner Bewertung nicht. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1) und die Studie (bzw. jeweils eine Teilpopulation) wird für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 (postmenopausale Frauen) als relevant erachtet. Ergebnisse der MONARCH plus-Studie basierend auf den Teilpopulationen A1 und B1 liegen nicht vor. Die verfügbaren Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend in Anhang D dargestellt.</p> <p>b. Der G-BA bewertet Fulvestrant in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation als hinreichend geeigneten Komparator (siehe Abschnitt 2.2 sowie [1]).</p> <p>HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | |

Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA werden aus der Studie MONARCH 2 jeweils Teilpopulationen für die Fragestellungen A1, B1 und B2 als relevant für die Nutzenbewertung erachtet und eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. Die Studie MONARCH 2 ist aus der Erstbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bekannt [2,5]. In diese RCT wurden Frauen unabhängig von ihrem menopausalen Status eingeschlossen, die zuvor keine endokrine Therapie erhalten haben oder Frauen nach einer Vorbehandlung mit einer endokrinen Therapie.

Zusätzlich wurde abweichend vom pU bei der Überprüfung der Informationsbeschaffung die Studie MONARCH plus als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.1). In diese RCT wurden ausschließlich postmenopausale Frauen eingeschlossen, die zuvor keine endokrine Therapie erhalten haben oder Frauen nach einer Vorbehandlung mit einer endokrinen Therapie. Damit enthält die Studie Patientinnen, die zur Beantwortung der Fragestellungen A1 und B1 relevant sind. Allerdings liegen für diese Studie keine Auswertungen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen A1 und B1 vor.

2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie

Die Angaben zur Informationsbeschaffung und zu dem für diese Fragestellung A1 relevanten Studienpool befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung.

2.4.1 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|-----------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MONARCH 2 | RCT, parallel, doppel- blind | Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem lokal fortgeschritte- nem oder metastasiertem Brustkrebs ^b , sowie einem ECOG-PS ≤ 1 | Abemaciclib + Fulvestrant (N = 446) ^c Placebo + Fulvestrant (N = 223) ^c Davon relevante Teilpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ postmenopausal, initiale endokrine Therapie (A1) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = 246) ▫ Placebo + Fulvestrant (n = 128) ▪ postmenopausal, nach Progress unter endokriner Therapie (B1) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = 144)^d ▫ Placebo + Fulvestrant (n = 66) ▪ prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (B2) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = 26) ▫ Placebo + Fulvestrant (n = 20) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 28 Tage ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientinnen oder des Sponsors ▪ Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie | 145 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Mexico, Polen, Puerto Rico, Republik Korea, Rumänien, Russland, Schweiz, Spanien, Taiwan, USA 08/2014–laufend 1. Interimsanalyse (geplant nach 265 PFS Ereignissen) 2. Interimsanalyse am 14.02.2017 (geplant nach 378 PFS Ereignissen) 3. Interimsanalyse am 20.06.2019 (geplant nach 331 Todesfällen) ^f | <ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: PFS ▪ sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MONARCH plus | RCT, parallel, doppel- blind | postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem lokal rezidi- vierendem oder metastasiertem Brustkrebs ^b sowie einem ECOG-PS ≤ 1 | Abemaciclib + Fulvestrant (N = 104) ^g Placebo + Fulvestrant (N = 53) ^g Davon relevante Teilpopulationen: ▪ postmenopausal, initiale endokrine Therapie (A1) ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = k. A.) ▫ Placebo + Fulvestrant (n = k. A.) ▪ postmenopausal, nach Progress unter endokriner Therapie (B1) ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = k. A.) ▫ Placebo + Fulvestrant (n = k. A.) | ▪ Screening: bis zu 28 Tage ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientinnen oder des Sponsors ▪ Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studien- teilnahme oder Ende der Studie | 45 Studienzentren in Brasilien, China, Indien und Südafrika 12/2016–laufend ▪ finale Analyse für den primären Endpunkt PFS: 29.03.2019 ▪ finale Auswertung: geplant für November 2020 | ▪ primär: PFS ▪ sekundär: Gesamt- überleben, Symptomatik, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs |

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|----------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einer initialen endokrinen Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie (jeweils bezogen auf das fortgeschrittene Stadium). Der Tumor sollte für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein.</p> <p>c. Die Patientenzahlen beziehen sich auf die ITT-Population (in der ITT-Population sind die 44 endokrin-naiven Patientinnen nicht enthalten). In die Studie wurden zunächst Frauen eingeschlossen, die entweder zuvor keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Durch die Protokolländerung vom 30.03.2015 wurden Frauen von der Teilnahme ausgeschlossen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen). Vor dieser Protokolländerung waren bereits 44 endokrin-naive Patientinnen eingeschlossen worden, die überwiegend der Teilpopulation A1 zuzuordnen sind. Der pU berücksichtigt diese Patientinnen, basierend auf dem G-BA-Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Abemaciclib, im vorliegenden Dossier bei der Auswertung der Teilpopulationen [1,21].</p> <p>d. Die Patientenzahl im Interventionsarm weicht gegenüber der Erstbewertung geringfügig ab (n = 147). Eine Begründung dafür lässt sich den vorliegenden Unterlagen nicht entnehmen.</p> <p>e. endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben</p> <p>f. Die Studie dauert noch an (voraussichtliches Studienende ist Januar 2024 [11]). Sofern das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben zur dritten Interimsanalyse noch nicht signifikant war, sollte eine finale Analyse nach 441 Todesfällen erfolgen. Zwar war das Ergebnis (bezogen auf die ITT-Population) signifikant, dennoch wird eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens nach 441 Todesfällen (wie ursprünglich geplant) erfolgen [15].</p> <p>g. Die MONARCH plus-Studie untersucht 2 verschiedene Kohorten: Kohorte A (Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol) und Kohorte B (Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant). Hier wird nur die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte B aufgeführt.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; n: relevante Teilpopulation; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| MONARCH 2 | Abemaciclib 150 mg ^a oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage + | Placebo ^a oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage + |
| | Fulvestrant 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen | Fulvestrant 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen |
| Dosisanpassungen: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib / Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ▫ beim Auftreten von Toxizitäten waren Dosisreduktionen (zuerst auf 100 mg und nachfolgend auf 50 mg, jeweils 2-mal täglich) oder ein Behandlungsabbruch unter Weiterführung von Fulvestrant möglich^b ▪ Fulvestrant: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Reduktion auf 250 mg bei Patientinnen mit moderater Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klasse B) ▫ beim Auftreten von Toxizitäten Verschiebung der Gabe (oder des Zyklus) um bis zu 14 Tage^c oder Behandlungsabbruch unter Weiterführung von Abemaciclib / Placebo möglich | | |
| erlaubte Vorbehandlung: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvant oder adjuvant Chemotherapie ▪ vorhergehende Krebstherapien (insbesondere Aromatasehemmer, Antiöstrogene, Chemotherapie, Strahlentherapie und Immuntherapie) mussten beendet (≥ 21 Tage für myelosuppressive Therapien oder 14 Tage für nicht myelosuppressive Therapien) und akute Wirkungen abgeklungen sein (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie) | | |
| nicht erlaubte Vorbehandlung: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorhergehende Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) oder Behandlung mit Fulvestrant, Everolimus oder einem CDK4- oder CDK6-Inhibitor ▪ autologe oder allogene Stammzellentransplantation | | |
| erlaubte Begleitbehandlung: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche supportive Therapie zur Maximierung der Lebensqualität ▪ Dexamethason (möglichst ≤ 7 Tage) ▪ unterstützende Maßnahmen und Informationen zur Behandlung von Diarrhöen ▪ GnRH-Analoga (für eingeschlossene Patientinnen, die aufgrund einer Ovarialsuppression postmenopausal waren) ▪ Bisphosphate oder zugelassene RANK-Liganden (z. B. Denosumab) für Patientinnen mit Knochenmetastasen, sofern die Behandlung mindestens 7 Tage vor Randomisierung begonnen hat | | |
| nicht erlaubte Begleitbehandlung | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien (einschließlich Aromatasehemmer, Antiöstrogene [neben Fulvestrant], Chemotherapie, Strahlentherapie^d und Immuntherapie) ▪ Megestrolacetat (als appetitanregendes Mittel) ▪ Induktoren sowie starke Inhibitoren von CYP3A | | |
| MONARCH plus ^e | Abemaciclib, 150 mg oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage + | Placebo, oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage + |
| | Fulvestrant, 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen | Fulvestrant 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen |

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| a. | Gemäß dem initialen Studienprotokoll betrug die Startdosis von Abemaciclib / Placebo 200 mg. Mit einer Protokolländerung vom 12.01.2015 wurde die Startdosis für alle Studienteilnehmerinnen auf 150 mg reduziert. Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt 200 mg Abemaciclib erhielten (betrifft 178 Patientinnen), reduzierten die Dosis auf 150 mg. | |
| b. | Die Entscheidung wurde abhängig vom Schweregrad und der Art der Toxizität (hämatologisch, nicht hämatologisch, Diarrhö, ALT erhöht) gemäß Studienprotokoll getroffen. | |
| c. | Nach Rücksprache mit dem Sponsor, konnte in besonderen Situationen auch eine Verschiebung um > 14 Tage erfolgen. | |
| d. | Eine Operation mit anschließender Strahlentherapie war im Falle einer durch die Studienbehandlung erreichten Operabilität des lokal fortgeschrittenen Brustkrebs erlaubt. | |
| e. | Der pU berücksichtigt die Studie MONARCH plus in seiner Bewertung nicht. Auf eine umfangreiche Darstellung weiterer Angaben (z. B. hinsichtlich Dosisanpassungen, erlaubten sowie nicht erlaubten Vor- und Begleitbehandlungen) wird verzichtet. | |
| ALT: Alaninaminotransferase; CDK: cyclinabhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; RANK: Receptor activator of nuclear factor kappa-B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | |

Studie MONARCH 2

Bei der Studie MONARCH 2 handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant verglichen wird. In die Studie wurden Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs unabhängig von ihrem Menopausestatus eingeschlossen. Eingeschlossen wurden zu Beginn der Studie Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Mit einem Amendment zum Studienprotokoll vom 30.03.2015 wurden die Einschlusskriterien der Studie dahin gehend geändert, dass Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten haben (endokrin-naive Patientinnen), von der weiteren Rekrutierung ausgeschlossen wurden. Die bis zu diesem Zeitpunkt bereits eingeschlossenen, endokrin-naiven Patientinnen (n = 44) hatte der pU in der Intention-to-treat (ITT)-Population sowie in der Erstbewertung in seiner Analyse nicht eingeschlossen, in der aktuellen Bewertung jedoch berücksichtigt (siehe unten). Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 713 Patientinnen in die Studie eingeschlossen (inklusive der 44 endokrin-naiven Patientinnen) und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär, sekundär und vor dem Aufnahmestopp von endokrin-naiven Patientinnen zusätzlich: nicht endokrin-vorbehandelt).

Die Anwendung von Abemaciclib sowie Fulvestrant in der Studie MONARCH 2 entspricht weitgehend den Angaben der jeweiligen Fachinformationen [8,9]. Es ergeben sich zwar

Abweichungen hinsichtlich der im initialen Studienprotokoll vorgesehenen Abemaciclib-Startdosis (200 mg statt 150 mg) sowie der teilweise nicht zulassungsgemäßen Vorbehandlung beim Einsatz von Fulvestrant, dies hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen (siehe Textausführungen unten).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen (beispielsweise unerwünschte Ereignisse [UEs] oder Entscheidung der Patientin). Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgetherapie beginnen. Ein Behandlungswechsel von Placebo auf Abemaciclib ist nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Für die Bewertung der Fragestellung A1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH 2-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist für die Bewertung der Fragestellung A1 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die noch keine endokrine Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 2.2). Der pU legt Auswertungen dieser Teilpopulation in seinem Dossier vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Entsprechend des G-BA-Beschlusses berücksichtigt der pU im Gegensatz zur Erstbewertung im vorliegenden Dossier auch die endokrin-naiven Patientinnen (siehe oben). Für die vorliegende Fragestellung sind 374 (52,5 %) der insgesamt 713 Patientinnen relevant, wobei 246 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und 128 Patientinnen mit Fulvestrant (+ Placebo) behandelt wurden.

Abemaciclib Startdosis (200 mg vs. 150 mg)

Laut dem initialen Studienprotokoll der Studie MONARCH 2 war eine Startdosis von 200 mg Abemaciclib alle 12 Stunden vorgeschrieben. Dosisreduktionen auf 150 mg, 100 mg und 50 mg waren erlaubt. Die Abemaciclib-Dosierung von 200 mg entspricht jedoch nicht der zugelassenen Dosierung von 150 mg [9]. Mit der Protokolländerung vom 12.01.2015 wurde die Startdosis auf 150 mg alle 12 Stunden reduziert. Alle Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt 200 mg Abemaciclib erhielten, haben ihre Dosis auf 150 mg reduziert. Zum Zeitpunkt der Protokolländerung waren in der Teilpopulation A1 bereits 76 (31 %) Patientinnen in den Abemaciclibarm und 41 (32 %) Patientinnen in den Komparatorarm eingeschlossen worden.

Um den Einfluss der Startdosis von 200 mg auf die Ergebnisse der Studie zu untersuchen, legt der pU Subgruppenanalysen nach Startdosis (200 mg vs. 150 mg) für die untersuchten Teilpopulationen vor. In keiner der Subgruppenanalysen zeigt sich eine relevante Effektmodifikation (siehe Modul 4 B, S. 215 ff.), sodass davon auszugehen ist, dass die Startdosis keinen wesentlichen Effekt auf die Studienergebnisse der jeweiligen Teilpopulation hat. Entsprechende Untersuchungen auf Ebene der Teilpopulationen lagen in der Erstbewertung nicht vor.

Der pU gibt weiter an, dass die Behandlung mit 200 mg Abemaciclib nur über einen relativ kurzen Zeitraum im Vergleich zur gesamten Therapiedauer erfolgte (Median: 34 Tage vs. 383 Tage; bezogen auf die gesamte Studienpopulation) und sich daher auch die mediane Dosisintensität zwischen den Patientinnen mit unterschiedlicher Startdosis kaum unterscheidet (278,9 mg/Tag vs. 272,3 mg/Tag). Dieser Argumentation des pU folgend geht auch der G-BA bei der Erstbewertung davon aus, dass die hohe Startdosis die Studienergebnisse nicht maßgeblich beeinflusst [1]. Die Auswertungen zur Behandlungsdauer und zur Dosisintensität liegen zwar weiterhin nur für die Gesamtpopulation und nicht für die relevanten Teilpopulationen vor, allerdings verliert die anfänglich zu hohe Startdosis in Anbetracht der nun insgesamt längeren Studiendauer auch weiter an Bedeutung.

Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass die zu hohe Abemaciclib-Startdosis keine wesentlichen Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Eignung von Fulvestrant als Vergleichstherapie

Fulvestrant wurde vom G-BA als eine der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung A1 festgelegt.

Allerdings ist Fulvestrant nur bei postmenopausalen Patientinnen zugelassen, die entweder endokrin-naiv sind oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie [8]. Eine endokrine Vorbehandlung – beispielsweise mit einem Aromatasehemmer – entspricht folglich nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Bezogen auf den neuen Datenschnitt beträgt der Anteil der Frauen, die zuvor eine antiöstrogene Therapie erhalten haben in der Teilpopulation A1 44 % im Abemaciclibarm und 41 % im Komparatorarm (siehe Tabelle 10). Ferner wurden auch die 36 endokrin-naiven Patientinnen zulassungsgemäß mit Fulvestrant behandelt (\cong ca. 10 % in beiden Studienarmen). Der G-BA hat allerdings Fulvestrant in dieser Therapiesituation ohne Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Die gesamte Teilpopulation A1 ist daher zur Ableitung des Zusatznutzens relevant.

Auch Subgruppenanalysen nach vorangegangener antiöstrogener Therapie (ja vs. nein) zeigen, dass keine Effektmodifikation nach dem Merkmal vorherige Therapie besteht.

Datenschnitte

Bei der MONARCH 2-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: geplante Interimsanalyse nach 265 Progression-free Survival(PFS)-Ereignissen
- 2. Datenschnitt (14.02.2017): geplante Interimsanalyse nach 378 PFS-Ereignissen; Gegenstand der Erstbewertung

- 3. Datenschnitt (20.06.2019): Analyse nach 331 Todesfällen, geplant als finale Analyse (sofern das Ergebnis zum Gesamtüberleben statistisch signifikant war)

Die Studie ist noch laufend (geplantes Studienende Januar 2024) und eine weitere Analyse ist nach 441 Todesfällen geplant [15].

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind gemäß den Befristungsgründen des G-BA die Ergebnisse des 3. Datenschnitts (20.06.2019).

Studie MONARCH plus

Bei der Studie MONARCH plus handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+ Placebo) verglichen wird.

In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. 104 Patientinnen wurden dabei dem Interventionsarm und 53 Patientinnen dem Komparatorarm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. keine viszerale) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär).

Die Anwendung von Abemaciclib sowie Fulvestrant in der Studie MONARCH plus entspricht den Angaben der jeweiligen Fachinformationen [8,9]. Hinsichtlich der Fulvestrantgabe ist anzunehmen, dass auch in der MONARCH plus-Studie nicht alle Patientinnen zulassungsgemäß vorbehandelt waren (siehe Abschnitt zur Eignung von Fulvestrant in der MONARCH 2-Studie). Der G-BA hat allerdings Fulvestrant in dieser Therapiesituation ohne Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Die gesamte Teilpopulation A1 ist daher zur Ableitung des Zusatznutzens relevant.

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

Für die Bewertung der Fragestellung A1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH plus-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist für die Bewertung der Fragestellung A1 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die noch keine endokrine Therapie erhalten haben. Es liegen keine Informationen dazu vor, auf wie viele Patientinnen dies zutrifft. Der pU hat die Studie MONARCH plus nicht in die Bewertung eingeschlossen und in Modul 4 B des Dossiers keine Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation vorgelegt.

Datenschnitte

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

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 10 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| Studie | Geplante Nachbeobachtung |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Endpunktkategorie | |
| Endpunkt | |
| MONARCH 2 | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Studienende |
| Morbidität | |
| Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) | bis 30 Tage nach Behandlungsende |
| Schmerz (mBPI-SF) | bis 30 Tage nach Behandlungsende |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | bis 30 Tage nach Behandlungsende |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| Funktion (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) | bis 30 Tage nach Behandlungsende |
| Nebenwirkungen | |
| alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen | bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a |
| MONARCH plus | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Studienende |
| Morbidität | |
| Symptome (EORTC QLQ-C30) | bis 30 Tage nach Behandlungsende |
| Schmerz (mBPI-SF) | bis 30 Tage nach Behandlungsende |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| Funktion (EORTC QLQ-C30) | bis 30 Tage nach Behandlungsende |
| Nebenwirkungen | |
| alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen | bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a |
| <p>a. Langzeitnachbeobachtung im Anschluss nur für SUEs, die in Bezug zum Studienprotokoll oder der Studienmedikation stehen.</p> <p>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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-short Form; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | |

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung ist in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus identisch und wird daher nachfolgend gemeinsam beschrieben.

Lediglich das Gesamtüberleben wird in den Studien bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind jeweils systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der

Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakteristika der Patientinnen

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen (Teilpopulation A1) in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristika Kategorie | Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 246 | Placebo + Fulvestrant N ^a = 128 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| MONARCH 2 | | |
| Geschlecht [w / m], % | 100 / 0 | 100 / 0 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 62 (10) | 64 (9) |
| Altersgruppe, n (%) | | |
| < 65 Jahre | 147 (60) | 72 (56) |
| ≥ 65 Jahre | 99 (40) | 56 (44) |
| Abstammung n (%) | | |
| kaukasisch | 155 (63) | 80 (63) |
| asiatisch | 58 (24) | 32 (25) |
| sonstige ^{b, c} | 33 (13) | 16 (13) |
| Region, n (%) | | |
| Europa | k. A. | k. A. |
| Nordamerika | k. A. | k. A. |
| Asien | k. A. | k. A. |
| Startdosis, n (%) | | |
| 150 mg Abemaciclib pro Gabe | 170 (69) | 87 (68) |
| 200 mg Abemaciclib pro Gabe | 76 (31) | 41 (32) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 136 (55) | 74 (58) |
| 1 | 110 (45) | 54 (42) |
| Art der Erkrankung, n (%) | | |
| viszerale Metastasen | 131 (53) | 80 (63) |
| ausschließlich Knochenmetastasen | 71 (29) | 29 (23) |
| andere | 44 (18) | 19 (15) |
| Sensitivität gegenüber endokriner Therapie, n (%) | | |
| primäre Resistenz | 57 (23) | 35 (27) |
| sekundäre Resistenz | 169 (69) | 79 (62) |
| nicht vortherapiert | 20 (8) | 14 (11) |
| vorangegangene antiöstrogene Therapie, n (%) | | |
| ja | 109 (44 ^c) | 52 (41 ^c) |
| nein | 136 (55 ^c) | 76 (59 ^c) |
| Krankheitsdauer (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) [Monate], MW (SD) | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Abemaciclib + Fulvestrant | Placebo + Fulvestrant |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Charakteristika | N ^a = 246 | N ^a = 128 |
| Kategorie | | |
| MONARCH plus^d | k. A. | k. A. |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Darunter werden amerikanische Ureinwohner, indigene Bevölkerung Alaskas, schwarz/afroamerikanische, mehrfarbig-zugehörige und fehlende Patientinnen subsummiert.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Der pU berücksichtigt die Studie MONARCH plus in seiner Bewertung nicht. Angaben zur Charakterisierung der für die Fragestellung A1 relevanten Teilpopulation liegen nicht vor.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p> | | |

Die Charakteristika der postmenopausalen Patientinnen mit initial endokriner Therapie (Teilpopulation A1) sind zwischen den Studienarmen der MONARCH 2-Studie vergleichbar. Die Frauen waren zum Studieneintritt im Mittel etwa 63 Jahre alt. 2 Drittel der Patientinnen waren kaukasischer Abstammung. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen wies einen ECOG-PS von 0 und ca. 56 % der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf.

Für die Patientinnen der MONARCH plus-Studie liegen keine Charakteristika für die relevante Teilpopulation der Fragestellung A1 vor.

Mittlere / mediane Behandlungsdauer

Für die relevante Teilpopulation A1 (sowie B1 und B2) der MONARCH 2-Studie liegen keine Informationen zur mittleren / medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und der mittleren / medianen Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte vor. Bezogen auf den zu bewertenden Datenschnitt der MONARCH 2-Studie (20.06.2019) ist Modul 4 B lediglich zu entnehmen, dass die mediane Behandlungsdauer in der Gesamtpopulation zwischen den beiden Studienarmen unterschiedlich war (13 Zyklen im Interventionsarm vs. 9 Zyklen im Komparatorarm; 1 Zyklus hat dabei eine Dauer von 28 Tagen). Wie schon in der Erstbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (Datenschnitt; 14.02.2017), zeigt sich damit auch im weiteren Studienverlauf der MONARCH 2-Studie, dass die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm deutlich länger war als im Komparatorarm.

Die Dauer der Beobachtung der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen ist abhängig vom Behandlungsende (siehe Tabelle 9). Daraus lässt sich schließen, dass die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte im Interventionsarm deutlich länger war als im Komparatorarm.

Für die MONARCH plus-Studie liegen weder für die Gesamtpopulation noch für die relevanten Teilpopulationen (A1 und B1) Daten zur mittleren / medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und der mittleren / medianen Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte vor.

Folgetherapien

Für die relevanten Teilpopulationen liegen für die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus keine Informationen zu den in der Studie erhaltenen Folgetherapien vor.

In Modul 4 B liegen lediglich Angaben für die Gesamtpopulation der MONARCH 2-Studie vor, die ergänzend in Anhang A.1, Tabelle 36 dargestellt werden. Da sich die Fragestellungen der Nutzenbewertung jedoch auf unterschiedliche Teilpopulationen (und damit unterschiedliche Therapielinien) beziehen, lassen sich basierend auf den Angaben in der Gesamtpopulation der MONARCH 2-Studie keine Aussagen zu den Folgetherapien in den einzelnen Fragestellungen ableiten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|--------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen | Behandelnde Personen | | | |
| MONARCH 2 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| MONARCH plus ^a | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

a. Der pU berücksichtigt die Studie MONARCH plus in seiner Bewertung nicht.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MONARCH 2 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie MONARCH plus-Studie wird ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Da der pU die Studie in seiner Bewertung nicht berücksichtigt, nimmt er selbst auch keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 B Abschnitt 4.3.1.2.1, dass die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Er gibt an,

dass die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen vergleichbar mit denen von Brustkrebspatientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im deutschen Versorgungskontext seien [22-25]. Auch entspreche die Studienbehandlung den deutschen Behandlungsstandards [22,26-32]. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Da der pU die Studie MONARCH plus nicht in seiner Nutzenbewertung berücksichtigt, äußert er sich auch nicht explizit zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Der pU weist allerdings in Modul 4 B Abschnitt 4.3.1.1.1 darauf hin, dass er die Studie auch deswegen nicht berücksichtige, weil davon auszugehen sei, dass die Studie mit nahezu ausschließlich asiatischen Patientinnen keine zusätzliche relevante Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung liefere. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.3).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
 - Schmerz gemessen anhand des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory-Short Form (mBPI-SF) sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European-Quality-of-Life-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTCQLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs

- Neutropenie bevorzugter Begriff (PT [CTCAE-Grad \geq 3])
- Diarrhö PT (CTCAE-Grad \geq 3)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien MONARCH 2 und MONARCH plus für die Teilpopulation A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie) Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | |
|--------------|-------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a | Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a | Schmerz (mBPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^b | SUEs | Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Abbruch wegen UEs ^c | Neutropenie PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | Diarrhö PT (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| MONARCH 2 | ja | ja | ja | nein ^d | nein ^e | ja | ja | ja | ja | ja | nein ^f | nein ^f |
| MONARCH plus | nein ^g | nein ^g | nein ^h | nein ^g | nein ^h | nein ^g | nein ^h | nein ^g | nein ^g | nein ^g | nein ^g | nein ^g |

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
c. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
d. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Anhang B.1 (Tabelle 37) dargestellt.
e. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM-Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte) werden ergänzend in Anhang B.1 (Tabelle 37) dargestellt.
f. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor
g. keine verwertbaren Daten. Der pU berücksichtigt die Studie Studie MONARCH plus in seiner Bewertung nicht (siehe Abschnitt 2.3). Die Ergebnisse liegen daher nicht separat für die relevante Teilpopulation A1 vor. Die verfügbaren Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend in Anhang D dargestellt.
h. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

MONARCH 2

Für folgende patientenrelevante Endpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor:

- Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs): Der pU legt zur Operationalisierung des Endpunkts Schmerz eine Ereigniszeitanalyse für die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung vor. Als Verschlechterung wertet er hierbei entweder einen Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn (auf der

Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) oder einen Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als eine Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [33]). Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da wie in der Erstbewertung separate Auswertungen zu den beiden Responsekriterien fehlen. Die Ergebnisse dieses Endpunkts, in dem sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt, können daher nicht sachgerecht bewertet werden. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in Anhang B.1 (Tabelle 37) dargestellt.

- Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS): Der pU legt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 beziehungsweise ≥ 10 Punkte vor. Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Um die Validität des kleinsten relevanten Unterschieds (Minimal important Difference [MID]) von 7 bzw. 10 Punkten zu belegen, verweist der pU auf die Arbeit von Pickard [34]. Diese Arbeit ist allerdings nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D-5L VAS zu zeigen [35]. Die vom pU verwendeten MIDs werden daher nicht herangezogen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in Anhang B.1 (Tabelle 37) dargestellt.
- spezifische UEs (Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3 und Diarrhö CTCAE-Grad ≥ 3): Obwohl schon in der Erstbewertung von Abemaciclib beschrieben wurde, dass Ereigniszeitanalysen für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erforderlich sind, legt der pU für die häufigen UEs (inkl. der für die Nutzenbewertung aufgrund ihrer besonderen Bedeutung ausgewählten spezifischen UEs Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3 und Diarrhö CTCAE-Grad ≥ 3) auch dieses Mal nur Informationen zu Patientinnen mit Ereignis vor. Eine Auswahl und Bewertung spezifischer UEs auf Basis der vom pU vorgelegten Daten ist daher nicht möglich.

MONARCH plus

Der pU schließt die Studie MONARCH plus nicht in seine Bewertung ein und legt dementsprechend keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf dieser Studie vor (siehe Abschnitt 2.3). Die bisher verfügbaren Ergebnisse basierend auf der Gesamtpopulation werden allerdings bei der Interpretation der Ergebnisse der MONARCH 2-Studie berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.3) und ergänzend in Anhang D dargestellt.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien MONARCH 2 und MONARCH plus in der Teilpopulation A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie).

Tabelle 13: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
| | | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a | Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a | Schmerz (mBPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^b | SUEs | Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Abbruch wegen UEs ^c | Neutropenie PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | Diarrhö PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | |
| MONARCH 2 | N | N | H ^d | H ^d | - ^e | - ^f | H ^d | H ^d | H ^d | H ^d | N ^g | - ^h | - ^h | |
| MONARCH plus | N | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | | | | | | | | | |

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
c. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
d. hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung in der Gesamtpopulation (siehe Text unter der Tabelle); Daten für die Teilpopulationen (A1, B1 und B2) liegen nicht vor.
e. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Anhang B.1 (Tabelle 37) vorgelegt.
f. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM-Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte) werden ergänzend in Anhang B.1 (Tabelle 37) dargestellt.
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Text unter der Tabelle).
h. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor
i. Es liegen keine Daten für die Teilpopulation A1 vor. Die verfügbaren Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend in Anhang D dargestellt.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

MONARCH 2

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen

UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Bei allen weiteren Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse bei diesen Endpunkten als niedrig verzerrt einschätzt.

MONARCH plus

Der pU schließt die Studie MONARCH plus nicht in seine Bewertung ein und legt dementsprechend keine Ergebnisse basierend auf dieser Studie vor. Eine Einschätzung zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entfällt daher.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs als initiale endokrine Therapie zusammen (Fragestellung A1).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der MONARCH 2-Studie sind in Anhang B.2 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs der MONARCH 2-Studie finden sich in Anhang B.3. Entsprechende Informationen zur MONARCH plus-Studie liegen nicht vor, verfügbare Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus finden sich ergänzend in Anhang D.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019 | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben | 246 | 43,96 [37,78; 51,65] 123 (50,0) | 128 | 37,25 [33,04; 48,89] 68 (53,1) | 0,82 [0,61; 1,10]; 0,186 |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b | | | | | |
| Fatigue | 245 | 41,33 [32,48; 52,08] 90 (36,7) | 128 | 22,59 [11,51; 39,19] 53 (41,4) | 0,73 [0,51; 1,03]; 0,068 |
| Übelkeit und Erbrechen | 245 | n. e. [47,67; n. b.] 50 (20,4) | 128 | 30,71 [22,68; 46,09] 35 (27,3) | 0,54 [0,35; 0,84]; 0,006 |
| Schmerzen | 245 | 51,85 [42,90; n. b.] 64 (26,1) | 128 | 33,34 [17,79; n. b.] 38 (29,7) | 0,69 [0,46; 1,04]; 0,075 |
| Dyspnoe | 245 | 47,21 [42,84; 51,35] 65 (26,5) | 128 | n. e. [40,37; n. b.] 23 (18,0) | 1,16 [0,72; 1,88]; 0,540 |
| Schlaflosigkeit | 245 | 51,85 [46,88; n. b.] 47 (19,2) | 128 | n. e. [30,08; n. b.] 25 (19,5) | 0,71 [0,43; 1,16]; 0,169 |
| Appetitverlust | 245 | n. e. [47,05; n. b.] 55 (22,4) | 128 | 48,46 [27,68; n. b.] 26 (20,3) | 0,93 [0,58; 1,49]; 0,768 |
| Obstipation | 245 | n. e. [47,67; n. b.] 33 (13,5) | 128 | 49,74 [35,97; n. b.] 24 (18,8) | 0,53 [0,31; 0,90]; 0,017 |
| Diarrhö | 245 | 49,91 [44,48; n. b.] 65 (26,5) | 128 | n. e. [48,46; n. b.] 15 (11,7) | 2,13 [1,21; 3,75]; 0,007 |
| EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b | | | | | |
| Nebenwirkungen der systemischen Behandlung | 245 | 42,77 [39,42; n. b.] 76 (31,0) | 128 | 38,96 [23,01; n. b.] 30 (23,4) | 1,17 [0,76; 1,79]; 0,488 |
| Brustsymptome | 245 | n. e. [53,03; n. b.] 28 (11,4) | 128 | n. e. [32,22; n. b.] 20 (15,6) | 0,50 [0,28; 0,90]; 0,020 |
| Armsymptome | 245 | 51,52 [41,03; n. b.] 65 (26,5) | 128 | 25,12 [13,18; 40,37] 51 (39,8) | 0,48 [0,33; 0,70]; < 0,001 |
| Belastung durch Haarausfall | keine verwertbaren Daten ^c | | | | |

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| Schmerz (mBPI-SF) | keine verwertbaren Daten ^d | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | keine verwertbaren Daten ^e | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f | | | | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 245 | 45,99 [40,31; n. b.] 71 (29,0) | 128 | 32,48 [22,68; n. b.] 36 (28,1) | 0,84 [0,56; 1,26]; 0,390 |
| körperliche Funktion | 245 | 47,67 [39,81; n. b.] 66 (26,9) | 128 | 44,78 [26,76; n. b.] 34 (26,6) | 0,85 [0,56; 1,29]; 0,452 |
| Rollenfunktion | 245 | 47,67 [38,93; 55,59] 71 (29,0) | 128 | 40,37 [22,16; 49,74] 42 (32,8) | 0,72 [0,49; 1,07]; 0,100 |
| emotionale Funktion | 245 | 55,13 [51,85; 55,59] 48 (19,6) | 128 | 51,91 [51,91; n. b.] 23 (18,0) | 0,88 [0,53; 1,45]; 0,605 |
| kognitive Funktion | 245 | 50,43 [43,30; n. b.] 65 (26,5) | 128 | 44,78 [25,05; 54,81] 37 (28,9) | 0,76 [0,50; 1,14]; 0,177 |
| soziale Funktion | 245 | 51,85 [44,48; n. b.] 63 (25,7) | 128 | 33,24 [20,32; 40,60] 42 (32,8) | 0,58 [0,39; 0,87]; 0,007 |
| EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f | | | | | |
| Körperbild | 245 | n. e. [43,50; n. b.] 58 (23,7) | 128 | 44,78 [37,58; n. b.] 28 (21,9) | 0,87 [0,55; 1,37]; 0,542 |
| sexuelle Funktion | 245 | n. e. 33 (13,5) | 128 | n. e. 15 (11,7) | 1,07 [0,58; 1,98]; 0,827 |
| sexueller Genuss | keine verwertbaren Daten ^c | | | | |
| Zukunfts-perspektive | 245 | n. e. [51,85; n. b.] 38 (15,5) | 128 | 54,81 [40,60; 54,81] 17 (13,3) | 1,0 [0,56; 1,78]; 0,987 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 245 | 0,13 [0,10; 0,13] 242 (98,8) | 128 | 0,58 [0,49; 0,95] 117 (91,4) | – |
| SUEs | 245 | n. e. [36,82; n. b.] 72 (29,4) | 128 | 51,98 [42,51; n. b.] 18 (14,1) | 1,96 [1,17; 3,30]; 0,009 |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 245 | 3,72 [2,73; 5,56] 166 (67,8) | 128 | 42,51 [20,84; n. b.] 38 (29,7) | 3,39 [2,37; 4,85]; < 0,001 |
| Abbruch wegen UEs ^g | 245 | n. e. 52 (21,2) | 128 | n. e. 7 (5,5) | 3,50 [1,59; 7,72]; < 0,001 |

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h | 245 | k. A. 62 (25,3) | 128 | k. A. 2 (1,6) | k. A. |
| Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h | 245 | k. A. 35 (14,3) | 128 | k. A. 1 (0,8) | k. A. |
| MONARCH plusⁱ | | | | | |
| Gesamt mortalität | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | |
| Morbidität | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | |
| Nebenwirkungen | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | |
| <p>a. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>c. Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall (Symptomatik) und sexueller Genuss (Lebensqualität) des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar. Aus den vorgelegten Daten in Modul 4 B ist ersichtlich, dass ein Großteil der Patientinnen direkt zu Studienbeginn zensiert wurden ($> 75\%$), sodass keine Informationen zur Entwicklung dieser Patientinnen hinsichtlich einer Belastung durch Haarausfall und sexueller Aktivität über den Studienverlauf in die Analyse eingehen.</p> <p>d. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Anhang B.1, Tabelle 37 vorgelegt.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte) werden ergänzend in Anhang B.1, Tabelle 37 dargestellt.</p> <p>f. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>g. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>h. die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.</p> <p>i. Der pU schließt die Studie MONARCH plus nicht in seine Bewertung ein und legt dementsprechend keine Ergebnisse für die Teilpopulation A1 basierend auf dieser Studie vor. Die verfügbaren Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONARCH plus-Studie werden ergänzend in Anhang D dargestellt.</p> | | | | | |

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | | | | |

Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt primär für die Studie MONARCH 2. Auf Basis der verfügbaren Daten der MONARCH 2-Studie können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Im Anschluss an die Ergebnisbeschreibung der MONARCH 2-Studie werden die zur Verfügung stehenden Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus dahin gehend betrachtet, ob sie die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 unterstützen oder infrage stellen.

MONARCH 2

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt Diarrhö statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Nebenwirkungen der systemischen Behandlung

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Behandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen

Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Brustsymptome

Für den Endpunkt Brustsymptome zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Armsymptome

Für den Endpunkt Armsymptome zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Armsymptome bei Patientinnen < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Effektmodifikation bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt und unabhängig vom Alter einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Armsymptome ableitet.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Tabelle 14). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Schmerz (mBPI-SF)

Für den Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf den vom ihm vorgelegten Responderauswertungen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt soziale Funktion statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Tabelle 14). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die Endpunkte SUEs sowie schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) statt eines Anhaltspunkts jeweils einen Hinweis auf einen höheren Schaden (bzw. geringeren Nutzen) ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt Abbruch wegen UEs statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen höheren Schaden (bzw. geringeren Nutzen) ableitet.

Spezifische UEs

Wie bereits in der Erstbewertung [5,6] legt der pU keine Ereigniszeitanalysen vor, die für eine adäquate Auswahl und Bewertung der spezifischen UEs notwendig gewesen wären.

MONARCH plus-Studie (Fragestellung A1): Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur Studie MONARCH 2

Für die Studie MONARCH plus liegen keine Daten für die Teilpopulation der Fragestellung A1 vor. Basierend auf dem ersten Datenschnitt (erfolgt am 29.03.2019) zeigt sich für die Gesamtpopulation (Kohorte B) der Studie bislang eine höhere Rate von Todesfällen im Komparatorarm (9 Patientinnen; 17,0 %) gegenüber dem Interventionsarm (8 Patientinnen; 7,7 %), bei allerdings insgesamt wenigen Ereignissen (siehe Tabelle 47 in Anhang D). Zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine zur MONARCH 2-Studie vergleichbaren Auswertungen vor. Die vorliegenden Ergebnisse zu SUEs zeigen, dass im Interventionsarm bei mehr Patientinnen ein SUE aufgetreten ist, als im Komparatorarm (16

Patientinnen [15,4 %] vs. 4 Patientinnen [7,6 %]). Damit stellen die wenigen vorliegenden Daten der Gesamtpopulation die Auswertungen der Studie MONARCH 2 nicht infrage. Die Ergebnisse zu den SUEs stützen vielmehr den in der Studie MONARCH 2 beobachteten höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15: Subgruppen (Symptomatik; Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI] ^a | p-Wert ^b |
| MONARCH-2, Datenschnitt 20.06.2019 | | | | | | |
| EORTC QLQ-BR23 (Armsymptome, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^c) | | | | | | |
| Alter | | | | | | |
| < 65 Jahre | 147 | n. e. [40,14; n. b.] 32 (21,8) | 72 | 32,48 [11,57; 38,86] 31 (43,1) | 0,34 [0,21; 0,56] | < 0,001 |
| ≥ 65 Jahre | 98 | 41,72 [22,19; 51,52] 33 (33,7) | 56 | 25,12 [9,40; 48,46] 20 (35,7) | 0,77 [0,44; 1,34] | 0,350 |
| | | | | | | 0,033 ^d |
| a. HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell | | | | | | |
| b. unstratifizierter Log-Rank-Test | | | | | | |
| c. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt. | | | | | | |
| d. Cox-Proportional-Hazards-Modell, Variablen im Modell: Behandlung, Subgruppenmerkmal, Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal | | | | | | |
| EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Morbidität

EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen

Armsymptome

Für den Endpunkt Armsymptome liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant, während sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Effektmodifikation zwar beschreibt allerdings die Effektmodifikationen allgemein nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, da diese nur „quantitativer Art“ seien.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [36].

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

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen der Studie MONARCH 2 wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Morbidität

In dem Dossier liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) sowie Armsymptome (EORTC QLQ-BR23 Symptomskala) vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Nebenwirkungen

Es liegen wie in der Erstbewertung keine Informationen darüber vor, welchem Schweregrad die Ereignisse, die zu einem Abbruch wegen UEs, geführt haben, zuzuordnen sind. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Aufgrund der fehlenden Daten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Kategorie schwerwiegend / schwer zutreffend ist.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Median: 44,0 vs. 37,3 HR: 0,82 [0,61; 1,10] p = 0,186 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| Fatigue | Median: 41,3 vs. 22,6 HR: 0,73 [0,51; 1,03] p = 0,068 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit und Erbrechen | Median: n. e. vs. 30,7 HR: 0,54 [0,35; 0,84] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| Schmerzen | Median: 51,9 vs. 33,3 HR: 0,69 [0,46; 1,04] p = 0,075 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Dyspnoe | Median: 47,2 vs. n. e. HR: 1,16 [0,72; 1,88] p = 0,540 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schlaflosigkeit | Median: 51,9 vs. n. e. HR: 0,71 [0,43; 1,16] p = 0,169 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Appetitverlust | Median: n. e. vs. 48,5 HR: 0,93 [0,58; 1,49] p = 0,768 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Obstipation | Median: n. e. vs. 49,7 HR: 0,53 [0,31; 0,90] p = 0,017 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c |
| Diarrhö | Median: 49,9 vs. n. e. HR: 2,13 [1,21; 3,75] HR ^d : 0,47 [0,27; 0,83] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering |

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| Nebenwirkungen der systemischen Behandlung | Median: 42,8 vs. 39,0 HR: 1,17 [0,76;1,79] p = 0,488 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Brustsymptome | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,50 [0,28; 0,90] p = 0,020 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c |
| Armsymptome Alter < 65 Jahre | Median: n. e. vs. 32,5 HR: 0,34 [0,21; 0,56] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| ≥ 65 Jahre | Median: 41,7 vs. 25,1 HR: 0,77 [0,44; 1,34] p = 0,350 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Belastung durch Haarausfall | keine verwertbaren Daten | |
| Schmerz (mBPI-SF) | keine verwertbaren Daten | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | keine verwertbaren Daten | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| globaler Gesundheitsstatus | Median: 46,0 vs. 32,5 HR: 0,84 [0,56; 1,26] p = 0,390 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| körperliche Funktion | Median: 47,7 vs. 44,8 HR: 0,85 [0,56; 1,29] p = 0,452 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Rollenfunktion | Median: 47,7 vs. 40,4 HR: 0,72 [0,49; 1,07] p = 0,100 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| emotionale Funktion | Median: 55,1 vs. 51,9 HR: 0,88 [0,53;1,45] p = 0,605 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| kognitive Funktion | Median: 50,4 vs. 44,8 HR: 0,76 [0,50; 1,14] p = 0,177 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| soziale Funktion | Median: 51,9 vs. 33,2 HR: 0,58 [0,39; 0,87] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| Körperbild | Median: n. e. vs. 44,8 HR: 0,87 [0,55;1,37] p = 0,542 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| sexuelle Funktion | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,58; 1,98] p = 0,827 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| sexueller Genuss | keine verwertbaren Daten | |
| Zukunftsperspektive | Median: n. e. vs. 54,8 HR: 1,0 [0,56;1,78] p = 0,987 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | Median: n. e. vs. 52,0 HR: 1,96 [1,17; 3,30] HR ^d : 0,51 [0,30; 0,85] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Median: 3,7 vs. 42,5 HR: 3,39 [2,37; 4,85] HR ^d : 0,29 [0,21; 0,42] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs ^e | Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,50 [1,59; 7,72] HR ^d : 0,29 [0,13; 0,63] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) | keine verwertbaren Daten | |
| Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) | keine verwertbaren Daten | |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 Cancer-30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Positive Effekte ^a | Negative Effekte ^a |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Armsymptome: Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich | nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich | – |
| – | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich |
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| Zu Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhöen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie ggf. weiteren spezifischen UEs liegen keine (verwertbaren Daten) vor. | |
| a. Die Effekte beruhen ausschließlich auf den Ergebnissen der Studie MONARCH 2. Der pU schließt die Studie MONARCH plus nicht in seine Bewertung ein. Ergebnisse auf Basis der relevanten Teilpopulation A1 dieser Studie standen für die Nutzenbewertung nicht zur Verfügung. Die veröffentlichten Daten auf Basis der Gesamtpopulation unterstützen jedoch das Gesamtbild der MONARCH 2-Studie für die Teilpopulation A1 (siehe Abschnitt 2.4.2.3 sowie Anhang D). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; | |

In der Gesamtschau zeigen sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie sowohl positive als auch negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen zeigen sich bei 2 nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen, wovon einer ein geringes und einer (in der Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre) ein beträchtliches Ausmaß aufweist. Hinzu kommt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in 1 Skala der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit beträchtlichem Ausmaß (soziale Funktion). Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte bei allen übergeordneten UE-Endpunkten sowie bei dem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom Diarrhö.

Die Nebenwirkungen zeigen sich in der hier vorliegenden Teilpopulation A1 insbesondere bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit erheblichem Ausmaß sowie den schwerwiegenden UEs mit beträchtlichem Ausmaß. Verwertbare Auswertungen zu spezifischen UEs liegen nicht vor.

Insgesamt überwiegen in der MONARCH 2-Studie die negativen Effekte mit teilweise erheblichem Ausmaß (schwere UEs) die positiven Effekte.

Zusätzlich wurden bei der Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONARCH plus-Studie, die der pU nicht in seine Bewertung einschließt, berücksichtigt. Die verfügbaren Daten unterstützen dabei die dargestellten negativen Effekte bei den schwerwiegenden UEs.

Zusammenfassend ergibt sich damit für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initial endokriner Therapie (Fragestellung A1) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Patientinnen der Fragestellung A1 basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie und unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, ohne dabei eine konkrete Wahrscheinlichkeit zu benennen.

2.5 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben

Die Angaben zur Informationsbeschaffung und zu dem für diese Fragestellung B1 relevanten Studienpool befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung.

2.5.1 Studiencharakteristika

MONARCH 2

Die Studiencharakteristika, Informationen zu Datenschnitten und der Nachbeobachtung der Studie MONARCH 2 sind ausführlich in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Für die Bewertung der Fragestellung B1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH 2-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist für die Bewertung der Fragestellung B1 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die bereits eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 2.2).

Dies betrifft 210 (29,5 %) der insgesamt 713 Patientinnen, wobei 144 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und 66 mit Fulvestrant (+ Placebo) behandelt wurden. Der pU legt Auswertungen dieser Teilpopulation in seinem Dossier vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Abemaciclib Startdosis

Die Abweichungen hinsichtlich der falschen Startdosis von Abemaciclib (200 mg vs. 150 mg) bestehen für die Teilpopulation B1 in der MONARCH 2-Studie analog zur Teilpopulation A1 (siehe Abschnitt 2.4.1). Bezogen auf die Teilpopulation B1 betrifft dies 40 (28 %) Patientinnen

im Abemaciclibarm. Auch in der Teilpopulation B1 zeigt sich für das durch den pU untersuchte Subgruppenmerkmale (Startdosis [200 mg vs. 150 mg] keine relevante Effektmodifikation.

Eignung von Fulvestrant als Vergleichstherapie

Der G-BA hat Fulvestrant auch für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, als eine mögliche Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt, allerdings, entsprechend der Zulassung von Fulvestrant, nur für diejenigen Patientinnen mit Rezidiv oder Progression nach einer Antiöstrogenbehandlung [8]. Der Anteil der Frauen, die zuvor eine anti-östrogene Therapie erhalten haben, beträgt in der Teilpopulation B1 48 % im Abemaciclibarm und 58 % im Komparatorarm (siehe Tabelle 18).

Der G-BA sieht allerdings für Fragestellung B1 einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, Fulvestrant bzw. Fulvestrant allein, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, als hinreichend geeigneten Komparator zu bewerten [1]. In den Leitlinien würde Fulvestrant neben weiteren Wirkstoffen (z. B. Tamoxifen) als eine Behandlungsoption auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern für postmenopausale Frauen explizit empfohlen. Dieser Stellenwert von Fulvestrant in der Versorgungsrealität wurde auch in den entsprechenden Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften in der Erstbewertung hervorgehoben, nach denen Fulvestrant in der vorliegenden Behandlungssituation eine neben anderen endokrinen Therapien regelhaft angewandte Therapieoption darstelle [1]. Damit sind die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation B1 zum Vergleich von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber dem Komparator Fulvestrant relevant.

Auch Subgruppenanalysen nach vorangegangener antiöstrogener Therapie (ja vs. nein) zeigen, dass keine Effektmodifikation nach dem Merkmal vorherige Therapie besteht.

MONARCH plus

Die Studiencharakteristika, Informationen zu Datenschnitten und der Nachbeobachtung der Studie MONARCH plus sind ausführlich in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Für die Bewertung der Fragestellung B1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH plus-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen für die Bewertung der Fragestellung B1 relevant, die bereits eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Es ist unklar, auf wie viele Patientinnen dies zutrifft. Für die relevante Teilpopulation liegen in Modul 4 B im Dossier des pU keine Auswertungen vor.

Charakteristika der Patientinnen

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der Patientinnen (Teilpopulation B1) in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Abemaciclib + Fulvestrant | Placebo + Fulvestrant |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Charakteristika | N^a = 144 | N^a = 66 |
| Kategorie | | |
| MONARCH 2 | | |
| Geschlecht [w / m], % | 100 / 0 | 100 / 0 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 63 (10) | 66 (10) |
| Altersgruppe, n (%) | | |
| < 65 Jahre | 79 (55) | 28 (42) |
| ≥ 65 Jahre | 65 (45) | 38 (58) |
| Abstammung n (%) | | |
| kaukasisch | 81 (56) | 47 (71) |
| asiatisch | 43 (30) | 13 (20) |
| sonstige ^{b, c} | 20 (14) | 6 (9) |
| Region, n (%) ^d | | |
| Europa | 75 (52 ^c) | 37 (56 ^c) |
| Nordamerika | 25 (17 ^c) | 16 (24 ^c) |
| Asien | 43 (30 ^c) | 13 (20 ^c) |
| Startdosis, n (%) | | |
| 150 mg Abemaciclib pro Gabe | 104 (72) | 49 (74) |
| 200 mg Abemaciclib pro Gabe | 40 (28) | 17 (26) |
| ECOG-PS, n (%) ^e | | |
| 0 | 83 (58) | 36 (55) |
| 1 | 58 (40) | 30 (45) |
| Art der Erkrankung, n (%) | | |
| viszerale Metastasen | 78 (54) | 39 (59) |
| ausschließlich Knochenmetastasen | 39 (27) | 15 (23) |
| andere | 27 (19) | 12 (18) |
| Sensitivität gegenüber endokriner Therapie, n (%) | | |
| primäre Resistenz | 27 (19) | 10 (15) |
| sekundäre Resistenz | 117 (81) | 56 (85) |
| nicht vortherapiert | 0 (0) | 0 (0) |
| vorangegangene antiöstrogene Therapie, n (%) | | |
| ja | 69 (48 ^c) | 38 (58 ^c) |
| nein | 74 (51 ^c) | 28 (42 ^c) |
| Krankheitsdauer (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) [Monate], MW (SD) | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Abemaciclib + Fulvestrant | Placebo + Fulvestrant |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Charakteristika | N ^a = 144 | N ^a = 66 |
| Kategorie | | |
| MONARCH plus^f | k. A. | k. A. |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Darunter werden amerikanische Ureinwohner, indigene Bevölkerung Alaskas, schwarz/afroamerikanische, mehrfarbig-zugehörige und fehlende Patientinnen subsummiert.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Die Angaben zur Region wurden basierend auf den vom pU in Modul 4 B vorgelegten Subgruppenanalysen (Merkmal: geografische Region) berechnet.</p> <p>e. 1 Patientin im Interventionsarm mit ECOG-PS 2</p> <p>f. Der pU berücksichtigt die Studie MONARCH plus in seiner Bewertung nicht. Angaben zur Charakterisierung der für die Fragestellung B1 relevanten Teilpopulation liegen nicht vor.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p> | | |

Die Charakteristika der postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation B1) sind zwischen den Studienarmen der MONARCH 2-Studie vergleichbar. Die Frauen waren zum Studieneintritt im Mittel etwa 64 Jahre alt. Ungefähr zwei Drittel der Patientinnen waren kaukasischer Abstammung. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen wies einen ECOG-PS von 0 und ca. 56 % der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf.

Für die Patientinnen der MONARCH plus-Studie liegen keine Charakteristika für die relevante Teilpopulation der Fragestellung B1 vor.

Mittlere / mediane Behandlungsdauer sowie Folgetherapien

Die Datenlage zur mittleren / medianen Behandlungsdauer sowie den Folgetherapien in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus entspricht für die Fragestellung B1 derjenigen in der Fragestellung A1 (siehe Abschnitt 2.4.1, Behandlungsdauer sowie Folgetherapien).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 (siehe Abschnitt 2.4.1) zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MONARCH 2 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie MONARCH plus-Studie wird ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Da der pU die Studie nicht in seiner Bewertung berücksichtigt, nimmt er selbst keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Sachlage zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus entspricht für die Fragestellung B1 derjenigen in der Fragestellung A1 (siehe Abschnitt 2.4.1, Übertragbarkeit).

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
 - Schmerz gemessen anhand des mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTCQLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie PT (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Diarrhö PT (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 19 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien MONARCH 2 und MONARCH plus für die Teilpopulation B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 19: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
| | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a | Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a | Schmerz (mBPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^b | SUEs | Schwere UEs (≥ Grad ≥ 3) | Abbruch wegen UEs ^c | Neutropenie PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | Diarrhö PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | |
| MONARCH 2 | ja | ja | ja | nein ^d | nein ^e | ja | ja | ja | ja | ja | nein ^f | nein ^f | |
| MONARCH plus | nein ^g | nein ^g | nein ^h | nein ^g | nein ^h | nein ^g | nein ^h | nein ^g | nein ^g | nein ^g | nein ^g | nein ^g | |

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
c. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
d. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Anhang C.1 (Tabelle 42) dargestellt.
e. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM-Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte) werden ergänzend in Anhang C.1 (Tabelle 42) dargestellt.
f. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor
g. keine verwertbaren Daten. Der pU berücksichtigt die Studie Studie MONARCH plus in seiner Bewertung nicht (siehe Abschnitt 2.3). Die Ergebnisse liegen daher nicht separat für die relevante Teilpopulation B1 vor. Die verfügbaren Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend in Anhang D dargestellt.
h. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

MONARCH 2

Für die Endpunkte Schmerz, Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) sowie spezifische UEs liegen bezogen auf die Studie MONARCH 2 keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten Schmerz sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) werden in Anhang C (Tabelle 42) ergänzend dargestellt.

MONARCH plus

Der pU schließt die Studie MONARCH plus nicht in seine Bewertung ein und legt dementsprechend keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf dieser Studie vor (siehe Abschnitt 2.3). Die bisher verfügbaren Ergebnisse basierend auf der Gesamtpopulation werden allerdings bei der Interpretation der Ergebnisse der MONARCH 2-Studie berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5.2.3) und ergänzend in Anhang D dargestellt.

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 20 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien MONARCH 2 und MONARCH plus in der Teilpopulation B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).

Tabelle 20: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
| | | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a | Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a | Schmerz (mBPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^b | SUEs | Schwere UEs (≥ Grad ≥ 3) | Abbruch wegen UEs ^c | Neutropenie PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | Diarrhö PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | |
| MONARCH 2 | N | N | H ^d | H ^d | - ^e | - ^f | H ^d | H ^d | H ^d | H ^d | N ^g | - ^h | - ^h | |
| MONARCH plus | N | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | | | | | | | | | |

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
c. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
d. hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung in der Gesamtpopulation; Daten für die Teilpopulationen (A1, B1 und B2) liegen nicht vor.
e. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Anhang C.1 (Tabelle 42) vorgelegt.
f. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM-Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte) werden ergänzend in Anhang C.1 (Tabelle 42) dargestellt.
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fragestellung A1, Abschnitt 2.4.2.2).
h. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor
i. Es liegen keine Daten für die Teilpopulation B1 vor. Die verfügbaren Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend in Anhang D dargestellt.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

MONARCH 2

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Schmerz, Gesundheitszustand sowie spezifische UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1 sowie 2.5.2.1). Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial. Dies weicht von der Einschätzung

des pU ab, der die Ergebnisse bei diesen Endpunkten heranzieht und als niedrig verzerrt einschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.2). Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund von potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse bei diesen Endpunkten als niedrig verzerrt einschätzt.

MONARCH plus

Der pU schließt die Studie MONARCH plus nicht in seine Bewertung ein und legt dementsprechend keine Ergebnisse basierend auf dieser Studie vor. Eine Einschätzung zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entfällt daher.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 21 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, zusammen (Fragestellung B1).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der MONARCH 2-Studie sind in Anhang C.2 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs der MONARCH 2-Studie finden sich in Anhang C.3. Entsprechende Informationen zur MONARCH plus-Studie liegen nicht vor, verfügbare Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus finden sich ergänzend in Anhang D.

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019 | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben | 144 | 48,82 [35,18; n. b.] 66 (45,8) | 66 | 34,78 [28,83; 41,29] 44 (66,7) | 0,67 [0,46; 0,98]; 0,037 |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b | | | | | |
| Fatigue | 143 | 22,88 [14,60; 29,95] 71 (49,7) | 66 | 7,59 [4,67; 28,47] 37 (56,1) | 0,68 [0,45; 1,01]; 0,054 |
| Übelkeit und Erbrechen | 143 | 44,94 [41,46; n. b.] 32 (22,4) | 66 | 28,47 [9,63; n. b.] 21 (31,8) | 0,49 [0,28; 0,86]; 0,011 |
| Schmerzen | 143 | 44,19 [29,95; n. b.] 41 (28,7) | 66 | 22,95 [12,69; 37,48] 26 (39,4) | 0,49 [0,29; 0,80]; 0,004 |
| Dyspnoe | 143 | 44,94 [33,37; 49,02] 44 (30,8) | 66 | n. e. [23,97; n. b.] 16 (24,2) | 0,93 [0,52; 1,67]; 0,809 |
| Schlaflosigkeit | 143 | 41,95 [34,32; n. b.] 36 (25,2) | 66 | 34,95 [15,72; n. b.] 18 (27,3) | 0,58 [0,33; 1,03]; 0,062 |
| Appetitverlust | 143 | 39,65 [28,47; n. b.] 43 (30,1) | 66 | 34,95 [9,27; n. b.] 22 (33,3) | 0,60 [0,35; 1,01]; 0,051 |
| Obstipation | 143 | n. e. [38,96; n. b.] 29 (20,3) | 66 | n. e. [15,68; n. b.] 15 (22,7) | 0,54 [0,29; 1,03]; 0,057 |
| Diarrhö | 143 | 45,40 [38,96; 54,41] 42 (29,4) | 66 | n. e. [23,05; n. b.] 12 (18,2) | 1,27 [0,66; 2,44]; 0,479 |
| EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b | | | | | |
| Nebenwirkungen der systemischen Behandlung | 143 | 40,70 [25,32; 49,02] 52 (36,4) | 66 | 28,47 [13,87; n. b.] 16 (24,2) | 1,07 [0,61; 1,89]; 0,820 |
| Brustsymptome | 143 | n. e. 13 (9,1) | 66 | n. e. [23,97; n. b.] 5 (7,6) | 0,71 [0,25; 2,06]; 0,531 |
| Armsymptome | 143 | 36,85 [28,93; 50,63] 43 (30,1) | 66 | 37,48 [16,57; n. b.] 16 (24,2) | 0,85 [0,48; 1,53]; 0,592 |
| Belastung durch Haarausfall | keine verwertbaren Daten ^c | | | | |
| Schmerz (mBPI-SF) | keine verwertbaren Daten ^d | | | | |

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | keine verwertbaren Daten ^e | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f | | | | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 143 | 30,81 [19,27; 38,96] 57 (39,9) | 66 | 14,56 [5,98; 28,47] 28 (42,4) | 0,63 [0,40; 1,00]; 0,049 |
| körperliche Funktion | 143 | 44,91 [27,68; n. b.] 37 (25,9) | 66 | 28,47 [9,27; n. b.] 22 (33,3) | 0,54 [0,31; 0,92]; 0,021 |
| Rollenfunktion | 143 | 35,97 [27,29; 44,94] 56 (39,2) | 66 | 19,89 [7,99; 33,11] 26 (39,4) | 0,72 [0,45; 1,16]; 0,180 |
| emotionale Funktion | 143 | 44,22 [29,95; n. b.] 37 (25,9) | 66 | 23,05 [13,18; 37,48] 22 (33,3) | 0,47 [0,27; 0,81]; 0,005 |
| kognitive Funktion | 143 | 33,93 [19,76; 41,46] 52 (36,3) | 66 | 16,57 [9,63; 28,47] 25 (37,9) | 0,66 [0,40; 1,06]; 0,085 |
| soziale Funktion | 143 | 31,23 [22,75; 46,55] 53 (37,1) | 66 | 23,05 [12,69; n. b.] 23 (34,8) | 0,79 [0,48; 1,29]; 0,338 |
| EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f | | | | | |
| Körperbild | 143 | n. e. [24,89; n. b.] 40 (28,0) | 66 | 34,55 [17,06; n. b.] 13 (19,7) | 1,10 [0,59; 2,07]; 0,763 |
| sexuelle Funktion | 143 | n. e. 17 (11,9) | 66 | 42,41 [42,41; n. b.] 8 (12,1) | 0,62 [0,26; 1,46]; 0,270 |
| sexueller Genuss | keine verwertbaren Daten ^e | | | | |
| Zukunftsperspektive | 143 | 41,72 [32,38; n. e.] 37 (25,9) | 66 | n. e. [37,48; n. b.] 7 (10,6) | 1,53 [0,67; 3,46]; 0,309 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 143 | 0,10 [0,07; 0,13] 140 (97,9) | 66 | 0,54 [0,26; 0,95] 59 (89,4) | – |
| SUEs | 143 | 47,11 [34,03; n. b.] 40 (28,0) | 66 | 29,92 [15,06; n. b.] 14 (21,2) | 0,96 [0,52; 1,78]; 0,896 |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 143 | 4,64 [1,91; 9,01] 99 (69,2) | 66 | 27,98 [9,93; n. b.] 21 (31,8) | 2,61 [1,63; 4,19]; < 0,001 |
| Abbruch wegen UEs ^g | 143 | n. e. [38,07; n. b.] 34 (23,8) | 66 | n. e. 2 (3,0) | 6,49 [1,55; 27,12]; 0,003 |

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h | 143 | k. A. 42 (29,4) | 66 | k. A. 1 (1,5) | k. A. |
| Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h | 143 | k. A. 25 (17,5) | | k. A. 0 (0) | k. A. |
| MONARCH plusⁱ | | | | | |
| Gesamt mortalität | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | |
| Morbidität | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | |
| Nebenwirkungen | keine verwertbaren Daten ⁱ | | | | |
| <p>a. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>c. Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall (Symptomatik) und sexueller Genuss (Lebensqualität) des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar. Aus den vorgelegten Daten in Modul 4 B ist ersichtlich, dass ein Großteil der Patientinnen direkt zu Studienbeginn zensiert wurden ($> 75\%$), sodass keine Informationen zur Entwicklung dieser Patientinnen hinsichtlich einer Belastung durch Haarausfall und sexueller Aktivität über den Studienverlauf in die Analyse eingehen.</p> <p>d. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Anhang C.1 (Tabelle 42) vorgelegt.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte) werden ergänzend in Anhang C.1 (Tabelle 42) dargestellt.</p> <p>f. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>g. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>h. die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.</p> <p>i. Der pU schließt die Studie MONARCH plus nicht in seine Bewertung ein und legt dementsprechend keine Ergebnisse für die Teilpopulation B1 basierend auf dieser Studie vor. Die verfügbaren Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONARCH plus-Studie werden ergänzend in Anhang D dargestellt.</p> | | | | | |

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | | | | |

Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt primär für die Studie MONARCH 2. Auf Basis der verfügbaren Daten der MONARCH 2-Studie können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitte 2.5.2.2 sowie 2.4.2.2).

Im Anschluss an die Ergebnisbeschreibung der MONARCH 2-Studie werden die zur Verfügung stehenden Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONARCH plus dahin gehend betrachtet, ob sie die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 unterstützen oder infrage stellen.

MONARCH 2

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen statt eines Anhaltspunkts jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Schlaflosigkeit bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt und daher den Zusatznutzen als nicht belegt ansieht.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome und Armsymptome

Für die Endpunkte Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome und Armsymptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Tabelle 19). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Schmerz (mBPI-SF)

Für den Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 sowie Tabelle 19). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 sowie Tabelle 19). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion

Für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht für die Endpunkte körperliche Funktion sowie emotionale Funktion insofern von der Einschätzung des pU, als dieser für die beiden Endpunkte statt eines Anhaltspunkts jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus weicht dies von der Einschätzung des pU ab, der den Zusatznutzen als nicht belegt erachtet.

Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion, kognitive Funktion sowie soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-BR23
(Funktionsskalen)*

Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Tabelle 19). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Nebenwirkungen*SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen höheren Schaden (bzw. geringeren Nutzen) ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt Abbruch wegen UEs statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen höheren Schaden (bzw. geringeren Nutzen) ableitet.

Spezifische UEs

Wie bereits in der Erstbewertung [5,6] legt der pU keine Ereigniszeitanalysen vor, die für eine adäquate Auswahl und Bewertung der spezifischen UEs notwendig gewesen wären.

MONARCH plus-Studie (Fragestellung B1): Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur Studie MONARCH 2

Für die Studie MONARCH plus liegen keine Daten für die Teilpopulation der Fragestellung B1 vor. Basierend auf dem ersten Datenschnitt (erfolgt am 29.03.2019) zeigt sich für die Gesamtpopulation (Kohorte B) der Studie bislang eine höhere Rate von Todesfällen im Komparatorarm (9 Patientinnen; 17,0 %) gegenüber dem Interventionsarm (8 Patientinnen; 7,7 %), bei allerdings insgesamt wenigen Ereignissen (siehe Tabelle 47 in Anhang D). Zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine zur MONARCH 2-Studie vergleichbaren Auswertungen vor. Die vorliegenden Ergebnisse zu SUEs zeigen, dass im Interventionsarm bei mehr Patientinnen ein SUE aufgetreten ist, als im Komparatorarm (16 Patientinnen [15,4 %] vs. 4 Patientinnen [7,6 %]). Damit stellen die wenigen vorliegenden Daten der Gesamtpopulation die Auswertungen der Studie MONARCH 2 nicht infrage. Die Ergebnisse unterstützen vielmehr den dargestellten positiven Effekt beim Gesamtüberleben (aufgrund der niedrigeren Rate an Todesfällen im Abemaciclibarm gegenüber dem Komparatorarm bei insgesamt wenigen Todesfällen) sowie den negativen Effekt bei den SUEs.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 22: Subgruppen (Symptomatik; Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI] ^a | p-Wert ^b |
| MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019 | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^c) | | | | | | |
| Alter | | | | | | |
| < 65 Jahre | 79 | 41,49 [33,04; n. b.] 23 (29,1) | 28 | n. e. [n. b.; n. b.] 1 (3,6) | 5,43 [0,73; 40,31] | 0,065 |
| ≥ 65 Jahre | 64 | 41,95[27,29; n. b.] 13 (20,3) | 38 | 15,72 [5,98; 34,95] 17 (44,8) | 0,28 [0,13; 0,58] | < 0,001 |
| | | | | | Interaktion: | 0,006 ^d |
| <p>a. HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell b. unstratifizierter Log-Rank-Test c. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt. d. Cox-Proportional-Hazards-Modell, Variablen im Modell: Behandlung, Subgruppenmerkmal, Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Morbidität

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant, während sich für Patientinnen < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Effektmodifikation zwar beschreibt allerdings die Effektmodifikationen allgemein nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, da diese nur „quantitativer Art“ seien.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [36].

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

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.5.2 dargestellten Ergebnissen der Studie MONARCH 2 wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 23).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Morbidität

In dem Dossier liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen sowie Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Nebenwirkungen

Es liegen wie in der Erstbewertung keine Informationen darüber vor, welchem Schweregrad die Ereignisse, die zu einem Abbruch wegen UEs, geführt haben, zuzuordnen sind. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Aufgrund der fehlenden Daten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Kategorie schwerwiegend / schwer zutreffend ist.

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Median: 48,8 vs. 34,8 HR: 0,67 [0,46; 0,98] p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| Morbidität | | |
| EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| Fatigue | Median: 22,9 vs. 7,6 HR: 0,68 [0,45; 1,01] p = 0,054 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit und Erbrechen | Median: 44,9 vs. 28,5 HR: 0,49 [0,28; 0,86] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| Schmerzen | Median: 44,2 vs. 23,0 HR: 0,49 [0,29; 0,80] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| Dyspnoe | Median: 44,9 vs. n. e. HR: 0,93 [0,52; 1,67] p = 0,809 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schlaflosigkeit | | |
| Alter < 65 Jahre | Median: 41,5 vs. n. e. HR: 5,43 [0,73; 40,31] p = 0,065 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| ≥ 65 Jahre | Median: 42,0 vs. 15,7 HR: 0,28 [0,13; 0,58] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Appetitverlust | Median: 39,7 vs. 35,0 HR: 0,60 [0,35; 1,01] p = 0,051 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obstipation | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,54 [0,29; 1,03] p = 0,057 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Diarrhö | Median: 45,4 vs. n. e. HR: 1,27 [0,66; 2,44] p = 0,479 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| Nebenwirkungen der systemischen Behandlung | Median: 40,7 vs. 28,5 HR: 1,07 [0,61; 1,89] p = 0,820 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Brustsymptome | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,71 [0,25; 2,06] p = 0,531 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Armsymptome | Median: 36,9 vs. 37,5 HR: 0,85 [0,48; 1,53] p = 0,592 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Belastung durch Haarausfall | keine verwertbaren Daten | |
| Schmerz (mBPI-SF) | keine verwertbaren Daten | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | keine verwertbaren Daten | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| globaler Gesundheitsstatus | Median: 30,8 vs. 14,6 HR: 0,63 [0,40; 1,00] p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00^c$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| körperliche Funktion | Median: 44,9 vs. 28,5 HR: 0,54 [0,31; 0,92] p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| Rollenfunktion | Median: 36,0 vs. 19,9 HR: 0,72 [0,45; 1,16] p = 0,180 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| emotionale Funktion | Median: 44,2 vs. 23,1 HR: 0,47 [0,27; 0,81] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| kognitive Funktion | Median: 33,9 vs. 16,6 HR: 0,66 [0,40; 1,06] p = 0,085 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| soziale Funktion | Median: 31,2 vs. 23,1 HR: 0,79 [0,48; 1,29] p = 0,338 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| Körperbild | Median: n. e. vs. 34,6 HR: 1,10 [0,59; 2,07] p = 0,763 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| sexuelle Funktion | Median: n. e. vs. 42,4 HR: 0,62 [0,26; 1,46] p = 0,270 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| sexueller Genuss | keine verwertbaren Daten | |
| Zukunftsperspektive | Median: 41,7 vs. n. e. HR: 1,53 [0,67; 3,46] p = 0,309 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | Median: 47,1 vs. 29,9 HR: 0,96 [0,52; 1,78] p = 0,896 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Median: 4,6 vs. 28,0 HR: 2,61 [1,63; 4,19] HR ^d : 0,38 [0,24; 0,61] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs ^e | Median: n. e. vs. n. e. HR: 6,49 [1,55; 27,12] HR ^d : 0,15 [0,04; 0,65] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) | keine verwertbaren Daten | |

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) | keine verwertbaren Daten | |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Zwar liegt die vom pU in Modul 4 B angegebene obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 1,00, allerdings wird aufgrund des statistisch signifikanten p-Werts von einem vorliegenden Effekt ausgegangen.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 Cancer-30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 24 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Positive Effekte ^a | Negative Effekte ^a |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering | – |
| nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Schmerzen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Schlaflosigkeit ▪ Alter ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich | – |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich | – |
| – | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich |
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| Zu Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhöen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie ggf. weiteren spezifischen UEs liegen keine (verwertbaren Daten) vor. | |
| a. Die Effekte beruhen ausschließlich auf den Ergebnissen der Studie MONARCH 2. Der pU schließt die Studie MONARCH plus nicht in seine Bewertung ein. Ergebnisse auf Basis der relevanten Teilpopulation B1 dieser Studie standen für die Nutzenbewertung nicht zur Verfügung. Die veröffentlichten Daten auf Basis der Gesamtpopulation unterstützen jedoch das Gesamtbild der MONARCH 2-Studie (siehe Abschnitt 2.5.2.3 sowie Anhang D). | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau zeigen sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie sowohl positive als auch negative Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Maßgeblich für die Gesamtaussage (Fragestellung B1) ist der positive Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, für den sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt. Darüber hinaus zeigen sich in der MONARCH 2-Studie mehrere positive Effekte mit geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß aus den Kategorien nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Dem stehen negative Effekte aus der Endpunktkategorie

Nebenwirkungen gegenüber. Es ergeben sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich höheren Schaden sowie ein Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte und dabei insbesondere den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht infrage.

Zusätzlich wurden bei der Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONARCH plus-Studie, die der pU nicht in seine Bewertung einschließt, berücksichtigt. Die verfügbaren Daten auf Basis der Gesamtpopulation unterstützen dabei den dargestellten positiven Effekt beim Gesamtüberleben sowie den negativen Effekt bei den SUEs.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben (Fragestellung B1) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Patientinnen der Fragestellung B1 basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie und unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, ohne dabei eine konkrete Wahrscheinlichkeit zu benennen.

2.6 Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben

Die Angaben zur Informationsbeschaffung und zu dem für diese Fragestellung B2 relevanten Studienpool befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung.

2.6.1 Studiencharakteristika

MONARCH 2

Die Studiencharakteristika, Informationen zu Datenschnitten und der Nachbeobachtung der Studie MONARCH 2 sind ausführlich in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Für die Bewertung der Fragestellung B2 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH 2-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist für die Bewertung der Fragestellung B2 nur die Teilpopulation der prä- und perimenopausalen Frauen relevant, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 2.2).

Dies betrifft 46 (6,5 %) der insgesamt 713 Patientinnen, wobei 26 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und 20 mit Fulvestrant (+ Placebo) behandelt wurden. Der pU legt Auswertungen dieser Teilpopulation in seinem Dossier vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Abemaciclib Startdosis

Die Abweichungen hinsichtlich der falschen Startdosis von Abemaciclib (200 mg vs. 150 mg) bestehen für die Teilpopulation B2 in der MONARCH 2-Studie analog zur Teilpopulation A1 (siehe Abschnitt 2.4.1). Bezogen auf die Teilpopulation B2 betrifft dies 7 (27 %) Patientinnen im Abemaciclibarm. Es wird allerdings analog zu dem Vorgehen in Fragestellung A1 und B1 davon ausgegangen, dass die zu hohe Abemaciclib-Startdosis keine wesentlichen Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat.

Eignung von Fulvestrant als Vergleichstherapie

Der G-BA hat für prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (siehe Abschnitt 2.2). Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Es wird dabei davon ausgegangen, dass eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analogen vorliegt.

Der pU wählt Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der Vergleichstherapie des G-BA ab. Allerdings sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im Anwendungsgebiet B2 einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigt, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu bewerten [1]. Fulvestrant stelle laut Leitlinien auch für prä- und perimenopausale Patientinnen neben weiteren Wirkstoffen wie Tamoxifen zusammen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion eine etablierte Therapieoption dar. Diese Auffassung werde auch in entsprechenden Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren unterstützt.

Damit sind die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation B2 zum Vergleich von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber dem Komparator Fulvestrant relevant.

Charakteristika der Patientinnen

Tabelle 25 zeigt die Charakteristika der Patientinnen (Teilpopulation B2) in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Abemaciclib + Fulvestrant | Placebo + Fulvestrant |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Charakteristika | N^a = 26 | N^a = 20 |
| Kategorie | | |
| MONARCH 2 | | |
| Geschlecht [w / m], % | 100 / 0 | 100 / 0 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 46 (6) | 49 (9) |
| Altersgruppe, n (%) | | |
| < 65 Jahre | 26 (100) | 20 (95) |
| ≥ 65 Jahre | 0 (0) | 1 (5) |
| Abstammung n (%) | | |
| kaukasisch | 4 (15) | 9 (45) |
| asiatisch | 21 (81) | 10 (50) |
| sonstige ^{b, c} | 1 (4) | 1 (5) |
| Region, n (%) | | |
| Europa | k. A. | k. A. |
| Nordamerika | k. A. | k. A. |
| Asien | k. A. | k. A. |
| Startdosis, n (%) | | |
| 150 mg Abemaciclib pro Gabe | 19 (73) | 15 (75) |
| 200 mg Abemaciclib pro Gabe | 7 (27) | 5 (25) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 20 (77) | 18 (90) |
| 1 | 6 (23) | 2 (10) |
| Art der Erkrankung, n (%) | | |
| viszerale Metastasen | 17 (65) | 10 (50) |
| ausschließlich Knochenmetastasen | 5 (19) | 5 (25) |
| andere | 4 (15) | 5 (25) |
| Sensitivität gegenüber endokriner Therapie, n (%) | | |
| primäre Resistenz | 12 (46) | 8 (40) |
| sekundäre Resistenz | 14 (54) | 12 (60) |
| nicht vorthapiert | 0 (0) | 0 (0) |
| vorangegangene antiöstrogene Therapie, n (%) | | |
| ja | k. A. | k. A. |
| nein | k. A. | k. A. |
| Krankheitsdauer (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) [Monate], MW (SD) | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Abemaciclib + Fulvestrant | Placebo + Fulvestrant |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Charakteristika | N ^a = 26 | N ^a = 20 |
| Kategorie | | |
| a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant | | |
| b. Darunter werden amerikanische Ureinwohner, indigene Bevölkerung Alaskas subsummiert. | | |
| c. eigene Berechnung | | |
| ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich | | |

Die Population der prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation B2), zeigt bei einigen Patientencharakteristika Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (z. B. bei Abstammung). Dies ist vermutlich auf die kleine Teilpopulation zurückzuführen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Unterschiede keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Die Patientinnen waren zum Studieneintritt im Mittel etwa 47 Jahre alt und überwiegend asiatisch (81 % im Abemaciclibarm und 50 % im Komparatorarm). Ein Großteil der Patientinnen wies einen ECOG-PS von 0 und ca. 60 % der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf.

Mittlere / mediane Behandlungsdauer sowie Folgetherapien

Die Datenlage zur mittleren / medianen Behandlungsdauer sowie den Folgetherapien in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus entspricht für die Fragestellung B2 derjenigen in der Fragestellung A1 (siehe Abschnitt 2.4.1, Behandlungsdauer sowie Folgetherapien).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 (siehe Abschnitt 2.4.1) zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MONARCH 2 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Sachlage zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in der Studie MONARCH 2 entspricht für die Fragestellung B2 derjenigen in der Fragestellung A1 (siehe Abschnitt 2.4.1, Übertragbarkeit).

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
 - Schmerz gemessen anhand des mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTCQLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie PT (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Diarrhö PT (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 26 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie MONARCH 2 für die Teilpopulation B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 26: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a | Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a | Schmerz (mBPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^b | SUEs | Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Abbruch wegen UEs ^c | Neutropenie PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | Diarrhö PT (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| MONARCH 2 | ja | ja | ja | nein ^d | nein ^e | ja | ja | ja | ja | ja | nein ^f | nein ^f |
| <p>a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 b. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 c. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente d. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Tabelle 49 dargestellt. e. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM-Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte) werden ergänzend in Tabelle 49 dargestellt. f. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | | | | | | |

Für die Endpunkte Schmerz, Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) sowie spezifische UEs liegen bezogen auf die Studie MONARCH 2 keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten Schmerz sowie Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) werden in Anhang E (Tabelle 49) ergänzend dargestellt.

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 27 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studie MONARCH 2 in der Teilpopulation B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).

Tabelle 27: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------|-----------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
| | | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a | Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a | Schmerz (mBPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^b | SUEs | Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Abbruch wegen UEs ^c | Neutropenie PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | Diarrhö PT (CTCAE-Grad ≥ 3) | |
| MONARCH 2 | N | N | H ^d | H ^d | - ^e | - ^f | H ^d | H ^d | H ^d | H ^d | N ^g | - ^h | - ^h | |

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
c. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
d. hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung in der Gesamtpopulation; Daten für die Teilpopulationen (A1, B1 und B2) liegen nicht vor.
e. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Tabelle 49 vorgelegt.
f. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM-Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte) werden ergänzend in Tabelle 49 dargestellt.
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fragestellung A1, Abschnitt 2.4.2.2).
h. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Schmerz, Gesundheitszustand sowie spezifische UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1 sowie 2.6.2.1). Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse bei diesen Endpunkten heranzieht und als niedrig verzerrt einschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.2). Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund von potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse bei diesen Endpunkten als niedrig verzerrt einschätzt.

2.6.2.3 Ergebnisse

Tabelle 28 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei prä- und perimenopausalen Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, zusammen (Fragestellung B2).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der MONARCH 2-Studie sind in Anhang E.2 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs der MONARCH 2-Studie finden sich in Anhang E.3.

Tabelle 28: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019 | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben | 26 | n. e. [38,96; n. b.] 8 (30,8) | 20 | 45,83 [27,16; n. b.] 9 (45,0) | 0,55 [0,21; 1,45]; 0,217 |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^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 und 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 |
| EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b | | | | | |
| Nebenwirkungen der systemischen Behandlung | 26 | n. e. [42,21; n. b.] 6 (23,1) | 20 | 30,51 [9,34; n. b.] 7 (35,0) | 0,31 [0,09; 1,03]; 0,045 |
| Brustsymptome | 26 | n. e. [47,24; n. b.] 4 (15,4) | 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 ^c | | | | |
| Schmerz (mBPI-SF) | keine verwertbaren Daten ^d | | | | |

Tabelle 28: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | keine verwertbaren Daten ^c | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f | | | | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 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 |
| EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f | | | | | |
| 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 ^c | | | | |
| Zukunfts- perspektive | 26 | n. e. 3 (11,5) | 20 | 36,89 [13,15; n. b.] 3 (6,7) | 0,32 [0,05; 2,06]; 0,208 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 26 | 0,13 [0,07; 0,23] 25 (96,2) | 20 | 0,44 [0,16; 1,58] 19 (95,0) | – |
| SUEs | 26 | n. e. [37,45; n. b.] 7 (26,9) | 20 | n. e. 1 (5,0) | 4,33 [0,52; 36,10]; 0,140 |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 26 | 3,02 [0,95; 6,77] 19 (73,1) | 20 | 27,35 [9,24; n. e.] 4 (20,0) | 5,75 [1,94; 17,06]; < 0,001 |
| Abbruch wegen UEs ^g | 26 | n. e. [48,72; n. b.] 3 (11,5) | 20 | n. e. 0 (0) | – ^h ; 0,213 |

Tabelle 28: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ⁱ | 26 | k. A. 14 (53,8) | 20 | k. A. 0 (0) | k. A. |
| Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ⁱ | 26 | k. A. 2 (7,7) | 20 | k. A. 0 (0) | k. A. |

a. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test
b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.
c. Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall (Symptomatik) und sexueller Genuss (Lebensqualität) des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar. Aus den vorgelegten Daten in Modul 4 B ist ersichtlich, dass ein Großteil der Patientinnen direkt zu Studienbeginn zensiert wurden ($> 75\%$), sodass keine Informationen zur Entwicklung dieser Patientinnen hinsichtlich einer Belastung durch Haarausfall und sexueller Aktivität über den Studienverlauf in die Analyse eingehen.
d. keine verwertbaren Daten; der pU legt keine separate Auswertung für die beiden Responsekriterien des Endpunkts vor. Die Ergebnisse werden ergänzend in Tabelle 49 vorgelegt.
e. keine verwertbaren Daten; der pU liefert keine MMRM Analysen. Die Ergebnisse basierend auf der vom pU vorgelegten Operationalisierung (dauerhafte Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte) werden ergänzend in Tabelle 49 dargestellt.
f. 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.
g. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
h. HR kann nicht sinnvoll geschätzt werden (kein Ereignis im Kontrollarm)
i. die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Daten der MONARCH 2-Studie können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs)

maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitte 2.6.2.2 sowie 2.4.2.2).

MONARCH 2

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Nebenwirkungen der systemischen Behandlung

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Behandlung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Brustsymptome und Armsymptome

Für die Endpunkte Brustsymptome und Armsymptome sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Tabelle 28). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Schmerz (mBPI-SF)

Für den Endpunkt Schmerz (mBPI-SF) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Für den globalen Gesundheitszustand sowie die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus

ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-BR23
(Funktionsskalen)*

Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Tabelle 28). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt erachtet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen höheren Schaden (bzw. geringeren Nutzen) ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Wie bereits in der Erstbewertung [5,6] legt der pU keine Ereigniszeitanalysen vor, die für eine adäquate Auswahl und Bewertung der spezifischen UEs notwendig gewesen wären.

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [36].

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

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.6.2 dargestellten Ergebnissen der Studie MONARCH 2 wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 29).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Morbidität

In dem Dossier liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Obstipation (EORTC QLQ-C30 Symptomskala) sowie Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-BR23 Symptomskala) vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Median: n. e. vs. 45,8 HR: 0,55 [0,21;1,45] p = 0,217 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| Fatigue | Median: n. e. vs. 17,2 HR: 0,45 [0,17; 1,24] p = 0,115 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit und Erbrechen | Median: 53,2 vs. n. e. HR: 1,63 [0,33; 8,19] p = 0,546 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerzen | Median: 47,7 vs. 35,9 HR: 0,71 [0,22; 2,32] p = 0,565 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Dyspnoe | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,27; 3,19] p = 0,899 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schlaflosigkeit | Median: 51,4 vs. 19,7 HR: 0,34 [0,11; 1,05] p = 0,050 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Appetitverlust | Median: 51,8 vs. 32,1 HR: 0,46 [0,14; 1,58] p = 0,210 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Obstipation | Median: n. e. vs. 39,9 HR: 0,21 [0,05; 0,93] p = 0,026 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c |
| Diarrhö | Median: 39,1 vs. n. e. HR: 3,36 [0,73; 15,49] p = 0,100 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |

Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrsseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nebenwirkungen der systemischen Behandlung | Median: n. e. vs. 30,5 HR: 0,31 [0,09; 1,03] p = 0,045 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ > 0,90 ^d geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c |
| Brustsymptome | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,77 [0,12; 4,86] p = 0,779 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Armsymptome | Median: 52,1 vs. n. e. HR: 0,42 [0,11; 1,56] p = 0,185 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Belastung durch Haarausfall | keine verwertbaren Daten | |
| Schmerz (mBPI-SF) | keine verwertbaren Daten | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | keine verwertbaren Daten | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| globaler Gesundheitsstatus | Median: n. e. vs. 22,7 HR: 0,33 [0,09; 1,22] p = 0,083 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| körperliche Funktion | Median: n. e. vs. 33,2 HR: 0,37 [0,10; 1,45] p = 0,140 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Rollenfunktion | Median: 47,7 vs. 38,7 HR: 0,37 [0,12; 1,12] p = 0,067 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| emotionale Funktion | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,29 [0,05; 1,63] p = 0,142 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| kognitive Funktion | Median: 47,7 vs. 19,4 HR: 0,43 [0,16; 1,21] p = 0,101 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| soziale Funktion | Median: n. e. vs. 24,9 HR: 0,34 [0,09; 1,29] p = 0,098 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrsseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) | | |
| Körperbild | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,24; 4,04] p = 0,979 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| sexuelle Funktion | Median: n. e. vs. 45,6 HR: 0,93 [0,27; 3,23] p = 0,907 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| sexueller Genuss | keine verwertbaren Daten | |
| Zukunftsperspektive | Median: n. e. vs. 36,9 HR: 0,32 [0,05; 2,06] p = 0,208 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,33 [0,52; 36,10] p = 0,140 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Median: 3,0 vs. 27,4 HR: 5,75 [1,94; 17,06] HR ^e : 0,17 [0,06; 0,52] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs ^f | Median: n. e. vs. n. e. HR: – ^g p = 0,213 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) | keine verwertbaren Daten | |
| Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) | keine verwertbaren Daten | |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>d. Zwar liegt die vom pU in Modul 4 B angegebene obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 1,03, allerdings wird aufgrund des statistisch signifikanten p-Werts von einem vorliegenden Effekt ausgegangen.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>g. HR kann nicht sinnvoll geschätzt werden (kein Ereignis im Kontrollarm)</p> | | |

Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 Cancer-30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | |

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 30 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 30: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich |
| Zu Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhöen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie ggf. weiteren spezifischen UEs liegen keine (verwertbaren Daten) vor. | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau zeigt sich basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie (Teilpopulation B2) ausschließlich ein negativer Effekt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Es handelt sich dabei um einen Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3). Verwertbare Auswertungen zu spezifischen UEs liegen nicht vor.

Zusammenfassend ergibt sich damit für prä- und perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung B2), ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Patientinnen der Fragestellung B2 basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie und unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, ohne dabei eine konkrete Wahrscheinlichkeit zu benennen.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 31 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Tabelle 31: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b | | | |
| A1 | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c |
| B1 | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | Weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung) oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^{c, d} |
| B2 | prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^{c, d} |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei prä- und perimenopausalen Patientinnen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analogen vorliegt.</p> <p>c. In die Studie MONARCH 2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Der Zusatznutzen bzw. geringere Nutzen besteht ausschließlich gegenüber Fulvestrant, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird (siehe Abschnitt 2.2).</p> <p>e. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Brustkrebs nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Fachinformation [9] ist Abemaciclib in der für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Kombination mit Fulvestrant angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Durch die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien und die für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Patientengruppen [2], für die der G-BA mit Beschluss vom 05.12.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.03.2020 aussprach [3], unterteilt sich die Zielpopulation in an HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankten

- postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1),
- postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), und
- prä- und perimenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2).

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

Die vom pU vorgenommene Charakterisierung der Zielpopulation umfasst zusätzlich prä- und perimenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. Da sie nicht Gegenstand der Befristungen waren [2,3] und somit auch nicht Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung sind, werden die zugehörigen Angaben des pU nicht dargestellt und nicht bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen für Patientinnen in der Zielpopulation mit geringen Ansprechraten und Resistenzentwicklungen gegenüber einer endo-

krinen Therapie sowie der ungünstigeren Prognose hinsichtlich des Überlebens im metastasierten Stadium. Einen besonders hohen therapeutischen Bedarf sieht er bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung. Dieser besteht laut pU auch darin, mithilfe einer endokrinbasierten Therapie den Einsatz einer Chemotherapie und die damit verbundene Toxizität zu verzögern.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU bezieht sich je Fragestellung auf die vom G-BA im Beschluss vom 02.05.2019 [2] zum vorigen Verfahren zu Abemaciclib angegebene Anzahl der Patientinnen:

- ca. 7180 bis 34 790 Patientinnen für die Fragestellung A1,
- ca. 5310 bis 25 740 Patientinnen für die Fragestellung B1 und
- ca. 880 bis 4260 Patientinnen für die Fragestellung B2.

Dabei handelt es sich um Anzahlen, die der G-BA erstmals in einem Beschluss vom 18.05.2017 zu Palbociclib [37] angegeben hatte.

Zusätzlich stellt der pU seine eigene Schätzung der Anzahl der Patientinnen dar. Dieser Schätzung liegt das gleiche Vorgehen zugrunde wie vom pU im Dossier zum vorigen Verfahren [38] dargestellt – lediglich der vom pU veranschlagte Anteil von 88,09 % in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) weicht geringfügig gegenüber dem damals von ihm veranschlagten GKV-Anteil (87,25 %) ab. Der pU hält die so von ihm geschätzten Patientenzahlen, die je Fragestellung deutlich niedriger liegen als die vom G-BA angegebenen (siehe Tabelle 32), für realistisch und versorgungsrelevant. Jedoch veranschlagt der pU letztlich die vom G-BA angegebenen Patientenzahlen (Modul 3 B, Tabelle 3-4).

Tabelle 32 stellt die letztlich vom pU veranschlagten Patientenzahlen aus dem G-BA-Beschluss zum vorigen Verfahren zu Abemaciclib [2] sowie seine eigenen Schätzungen, differenziert nach den Fragestellungen, gegenüber.

Tabelle 32: Gegenüberstellung der Patientenzahlen in der GKV

| Bezeichnung der Patientengruppe | Angaben des G-BA ^a | Schätzungen des pU ^b |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1) | ca. 7180–34 790 | 640–4974 |
| Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener endokriner Therapie, davon | - | - |
| postmenopausale Frauen (Fragestellung B1) | ca. 5310–25 740 | 397–3047 |
| prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung B2) | ca. 880–4260 | 66–505 |

a. aus Beschluss des G-BA zum vorigen Verfahren zu Abemaciclib [2]
b. Der pU veranschlagt jedoch nicht diese Patientenzahlen, sondern die vom G-BA angegebenen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU, die vom G-BA angegebenen Patientenzahlen heranzuziehen, ist nachvollziehbar. Der G-BA weist darauf hin, dass sie insbesondere hinsichtlich ihrer Obergrenze mit großer Unsicherheit behaftet sind, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz (Untergrenze) als auch die Prävalenz (Obergrenze) übertragen wurde. Daraus resultiert eine Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist und somit für die Inzidenz ein höherer Anteil als für die Prävalenz anzunehmen ist [39].

Die deutlich niedrigeren Anzahlen, die der pU ergänzend auf Basis seiner eigenen Schätzung angibt, stellen Unterschätzungen dar. Der maßgebliche Grund hierfür ist – wie bereits in der Dossierbewertung im vorigen Verfahren [6] erläutert – die vom pU vorgenommene Eingrenzung auf Patientinnen, die im Versorgungsgeschehen eine endokrine Behandlung mit Fulvestrant in der Erst- oder Zweitlinie erhalten. Diese Beschränkung auf Patientinnen mit bestimmter endokriner Behandlung ist nicht sachgerecht.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht für die Jahre 2020 bis 2024 von einer gleichbleibenden Inzidenzrate aus. Laut pU ist eine ähnliche Entwicklung bei der 5-Jahres-Prävalenz anzunehmen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 33 in Verbindung mit Tabelle 34.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), ist die 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.

Für prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2), ist die 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.

Der pU liefert Angaben separat je Wirkstoff, ohne sie bei Kombinationstherapien zusammenzuführen. In der vorliegenden Bewertung erfolgt je Kombinationstherapie eine Berücksichtigung der zugehörigen Wirkstoffe und Angaben des pU. Dabei wird für prä- und perimenopausale Frauen davon ausgegangen, dass zusätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon vorliegt. Der pU berücksichtigt hierbei die GnRH-Analoga Goserelin und Leuprorelin.

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie bei prä- und perimenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da sie nicht Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung sind (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [9,40-49]. Der pU geht für alle dargestellten Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und somit in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Fulvestrant trifft die vom pU berechnete Anzahl von 13 Behandlungstagen pro Jahr auf das 1. Jahr zu. Je Folgejahr beträgt die Behandlungsdauer 12 Tage [40].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [9,40-49].

Für Fulvestrant trifft der vom pU veranschlagte Jahresdurchschnittsverbrauch von 6500 mg pro Patientin auf das 1. Jahr zu. Je Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 6000 mg pro Patientin aufgrund der dann niedrigeren Anzahl der Behandlungstage (siehe Abschnitt 3.2.1).

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnung ausschließlich die Dosis von 20 mg täglich, da diese Dosis laut Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [43]. Der Fachinformation ist zusätzlich zu entnehmen, dass die Dosierung im Allgemeinen bei bis zu 40 mg täglich liegt. Die Vernachlässigung dieser oberen Grenze führt zu einer Unterschätzung des Verbrauchs.

Für Medroxyprogesteronacetat weist der pU korrekt darauf hin, dass der Fachinformation [49] eine Spanne von 300 mg bis 1000 mg pro Gabe zu entnehmen ist. Abweichend dazu veranschlagt der pU für die weitere Berechnung 500 mg. Er begründet dies damit, dass Tabletten lediglich zu jeweils 250 mg oder 500 mg verfügbar sind. Diese Begründung und somit das Vorgehen des pU sind für die untere Grenze nachvollziehbar. Jedoch wird die obere Grenze des Verbrauchs (basierend auf 1000 mg pro Gabe) vom pU in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Abemaciclib und Fulvestrant geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2020 bzw. 15.11.2019 wieder. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für Abemaciclib steht eine wirtschaftlichere Packungsgröße (168 Stück) als die vom pU veranschlagte (56 Stück) zur Verfügung.
- Für Fulvestrant steht ein etwas wirtschaftlicheres Präparat als das vom pU veranschlagte zur Verfügung.

Die Angaben des pU zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2019 wieder – mit folgenden Ausnahmen:

- Für Leuprorelin gibt der pU zwar den Packungspreis vor Abzug von Rabatten sowie die Rabatte korrekt an. Der sich daraus ergebende Packungspreis nach Abzug von Rabatten weicht jedoch von der Angabe des pU ab.
- Für Everolimus stehen wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er begründet dieses Vorgehen mit den Tragenden Gründen zu Beschlüssen des G-BA zu Palbociclib [39] und Ribociclib [50].

Es ist zu beachten, dass Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen anfallen, beispielsweise

- die Überwachung des Blutbilds bei Tamoxifen [43] sowie zumindest im 1. Behandlungsjahr bei Abemaciclib [9] und
- die Überwachung der Nierenfunktion bei Everolimus [47].

Für die übrigen Wirkstoffe stimmt das Vorgehen des pU, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, mit den Angaben in den Fachinformationen [40-42,44-46,48,49] überein.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 35 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Für Abemaciclib ermittelt der pU Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in Höhe von 30 276,13 €. Sie stellen eine Überschätzung dar, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße als die vom pU veranschlagte zur Verfügung steht. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Fulvestrant sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin für das 1. Behandlungsjahr – trotz Verfügbarkeit eines etwas wirtschaftlicheren Präparats – in der Größenordnung plausibel. Je Folgejahr ergeben sich durch eine geringere Anzahl von Behandlungstagen niedrigere Jahrestherapiekosten.

Für Goserelin, Anastrozol, Letrozol, Exemestan und Megestrolacetat sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin plausibel.

Für Leuprorelin ist unklar, wie der pU die von ihm angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin ermittelt. Sie sind jedoch in der Größenordnung plausibel.

Für Tamoxifen sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr für die Dosis von 20 mg täglich als untere Grenze plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [43] angegebenen Dosis von 40 mg entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Da der pU diese obere Grenze nicht berücksichtigt, stellen die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten insgesamt eine Unterschätzung dar. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Everolimus stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr eine Überschätzung dar, da wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Medroxyprogesteronacetat sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin für die niedrigste realisierbare Dosis (500 mg pro Tag) innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs (300 mg bis 1000 mg pro Tag [49]) plausibel. Da der pU die obere Grenze nicht berücksichtigt, stellen die von ihm angegebenen Jahrestherapiekosten insgesamt eine Unterschätzung dar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Dies begründet der pU mit Unsicherheiten bezüglich der Patientenpräferenzen in der Praxis und den zukünftigen Versorgungsanteilen der unterschiedlichen CDK4/6-Inhibitoren.

Der pU gibt an, dass für Abemaciclib und Fulvestrant Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile als Kontraindikation zu berücksichtigen sind [9,40]. Außerdem nennt er für Fulvestrant eine schwere Einschränkung der Leberfunktion [40]. Der pU rechnet aber nicht mit einem grundsätzlichen Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU, je Fragestellung die vom G-BA in früheren Beschlüssen angegebenen Anzahlen der Patientinnen heranzuziehen, ist nachvollziehbar. Der G-BA weist darauf hin, dass die Anzahlen mit großer Unsicherheit behaftet sind, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz als auch die Prävalenz übertragen wurde. Daraus resultiert auch eine Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Für Abemaciclib stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr eine Überschätzung dar, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße als die vom pU veranschlagte zur Verfügung steht.

Für Goserelin, Leuprorelin, Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und (im 1. Behandlungsjahr) Fulvestrant sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin (in der Größenordnung) plausibel. Für Fulvestrant ergeben sich je Folgejahr durch eine geringere Anzahl von Behandlungstagen niedrigere Jahrestherapiekosten.

Für Tamoxifen sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr als untere Grenze plausibel. Da der pU die obere Grenze des Verbrauchs von 40 mg täglich [43] nicht berücksichtigt, stellen die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten insgesamt eine Unterschätzung dar.

Für Everolimus stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr eine Überschätzung dar, da wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen.

Für Medroxyprogesteronacetat sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin für die niedrigste realisierbare Dosis (500 mg pro Tag) innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs (300 mg bis 1000 mg pro Tag [49]) und somit als untere Grenze plausibel. Da der pU die obere Grenze nicht berücksichtigt, stellen die von ihm angegebenen Jahrestherapiekosten insgesamt eine Unterschätzung dar.

Es ist zu beachten, dass für Abemaciclib, Tamoxifen und Everolimus vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Abemaciclib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Abemaciclib wird zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Dabei sind prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor noch keine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben (Fragestellung A2 in der Erstbewertung), nicht Teil der vorliegenden Bewertung

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant sind je nach Menopausestatus der Patientinnen und vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium unterschiedlich.

Tabelle 33 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 33: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b | | | |
| A1 | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c |
| B1 | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | Weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung) oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^{c, d} |
| B2 | prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben | eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^{c, d} |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei prä- und perimenopausalen Patientinnen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analogen vorliegt.</p> <p>c. In die Studie MONARCH 2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Der Zusatznutzen bzw. geringere Nutzen besteht ausschließlich gegenüber Fulvestrant, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird (siehe Abschnitt 2.2).</p> <p>e. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen ^a | Kommentar |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant | postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1) | 7180–34 790 | Das Vorgehen des pU, die vom G-BA in früheren Beschlüssen angegebenen Anzahlen der Patientinnen je Fragestellung heranzuziehen, ist nachvollziehbar. Der G-BA weist darauf hin, dass die Anzahlen mit großer Unsicherheit behaftet sind, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz als auch die Prävalenz übertragen wurde. Daraus resultiert auch eine Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze. |
| | Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener endokriner Therapie, davon | - | |
| | postmenopausale Frauen (Fragestellung B1) | 5310–25 740 | |
| | prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung B2) | 880–4260 | |
| a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patientin in € | Kommentar |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abemaciclib + Fulvestrant + GnRH-Analagon ^b | Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener endokriner Therapie oder bei postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie | 30 276,13 + 9591,66 | Für Abemaciclib stellen die Angaben eine Überschätzung dar. Für (im 1. Behandlungsjahr) Fulvestrant, Goserelin, Leuprorelin, Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind die Angaben (in der Größenordnung) plausibel. Für Fulvestrant ergeben sich je Folgejahr niedrigere Jahrestherapiekosten. Für Tamoxifen sind die Angaben als untere Grenze plausibel. Jedoch sind sie wegen Vernachlässigung der laut Fachinformation [43] oberen Grenze des Verbrauchs insgesamt unterschätzt. Für Everolimus stellen die Angaben eine Überschätzung dar. Es ist zu beachten, dass für Abemaciclib, Tamoxifen und Everolimus vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. |
| Goserelin | | + 2235,96 bzw. | |
| Leuprorelin | | + 1798,38 | |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Anastrozol | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Fragestellung A1) | 246,55 | |
| Letrozol | | 230,17 | |
| Fulvestrant ^c | | 9591,66 | |
| Tamoxifen ^{d,e} | | 71,10 | |
| eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1) | | |
| Tamoxifen ^e | | 71,10 | |
| Anastrozol | | 246,55 | |
| Fulvestrant ^{c,f} | | 9591,66 | |
| Letrozol ^f | | 230,17 | |
| Exemestan ^g | | 418,08 | |
| Everolimus + Exemestan ^h | | 47 631,73 + 418,08 | |

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patientin in € | Kommentar |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung mit | prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2) | | Für Tamoxifen sind die Angaben als untere Grenze plausibel. Jedoch sind sie wegen Vernachlässigung der laut Fachinformation [43] oberen Grenze des Verbrauchs insgesamt unterschätzt. Es fallen außerdem vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. |
| Tamoxifen ^e | | 71,10 | |
| Letrozol ^f | | 230,17 | Für Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat, Goserelin und Leuprorelin sind die Angaben (in der Größenordnung) plausibel. |
| Exemestan ^g | | 418,08 | |
| Megestrolacetat ⁱ | | 5409,30 | |
| Medroxyprogesteronacetat ^j | | 1204,87 | Für Medroxyprogesteronacetat sind die Angaben für die niedrigste realisierbare Dosis innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs und somit als untere Grenze plausibel. Jedoch sind sie wegen Vernachlässigung der laut Fachinformation [49] oberen Grenze des Verbrauchs insgesamt unterschätzt. |
| + GnRH-Analogen ^k | | | |
| Goserelin | | + 2235,96 bzw. | |
| Leuprorelin | + 1798,38 | | |
| <p>a. Angaben des pU. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.</p> <p>b. ausschließlich bei prä- und perimenopausalen Frauen, da bei ihnen die endokrine Therapie mit einem GnRH-Analogen (in der Fachinformation als LHRH-Agonist bezeichnet) kombiniert werden sollte [9]</p> <p>c. in der Monotherapie ausschließlich für das östrogenrezeptorpositive Mammakarzinom zugelassen [40]</p> <p>d. wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</p> <p>e. außerhalb der adjuvanten Therapie ausschließlich für das metastasierende Mammakarzinom zugelassen [43]</p> <p>f. nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>h. nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist</p> <p>i. bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern [48]</p> <p>j. ausschließlich für das metastasierende Mammakarzinom zugelassen [49]</p> <p>k. Die zugehörigen Kosten fallen nicht an, wenn stattdessen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie vorliegt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Verzenios sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Für das in Kombination verwendete endokrine Arzneimittel beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlung der entsprechenden FI.

Die Einnahme von Verzenios sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Wenn die Patientin sich übergibt oder eine Dosis Verzenios auslässt, sollte sie angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Dosisanpassungen: Bestimmte NW können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen (Empfehlungen zur Dosisanpassung bei hämatologischen Toxizitäten, Diarrhö, Anstieg der Aminotransferasen, interstitieller Lungenerkrankung/Pneumonitis sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten mit Ausnahme der vorgenannten, siehe FI).

Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Abemaciclib-Dosis auf 100 mg zweimal täglich zu reduzieren (zu weiteren Angaben siehe FI).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen: Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Leberfunktion: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion wie auch bei Patientinnen mit leichter (Child Pugh A) oder mittelschwerer Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion (zu weiteren Angaben siehe FI).

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abemaciclib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Einnahme darf mit oder ohne Nahrungsmittel erfolgen.

Es sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden. Die Patientinnen sollten ihre Tabletten jeden Tag möglichst zu denselben Uhrzeiten einnehmen.

Die Tablette ist als Ganzes zu schlucken (die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht gekaut, zerbrochen oder geteilt werden).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Neutropenie

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- Venöse Thromboembolie

- Erhöhte Aminotransferasen

- Diarrhö

- Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

- Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib vermieden werden.

- Viszerale Krise: Es gibt keine Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abemaciclib bei Patientinnen mit viszeraler Krise.

- Lactose

- Natrium

(Zu weiteren Angaben siehe FI.)

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib: Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert (CYP3A4-Inhibitoren, CYP3A4-Induktoren)

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

- Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen: Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens drei Wochen nach Abschluss der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (z. B. doppelte Barrieremethoden) anwenden.

Schwangerschaft: Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Der Einsatz von Verzenios in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neugeborene oder Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollen während der Behandlung mit Abemaciclib nicht stillen.

Fertilität: Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verzenios hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen. Patientinnen sollten angewiesen werden, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Verzenios Fatigue oder Schwindel auftreten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils: Die am häufigsten berichteten NW sind Diarrhö, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und verminderter Appetit.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- Neutropenie: Neutropenie wurde sehr häufig berichtet (45,1%) und eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2% der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen.

- *Diarrhö: Diarrhö war die am häufigsten berichtete NW. Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.*

- *Erhöhte Aminotransferasen: Bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, wurden sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1% bzw. 14,2%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1% und 4,2% der Patientinnen berichtet.*

- *Kreatinin: Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib bei 98,3% der Patientinnen (basierend auf Laborbefunden) zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte, bei 1,9% Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden). Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant alleine erhielten, wurde bei 78,4% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration.*

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung mit Abemaciclib können Symptome wie Fatigue und Diarrhö auftreten. Es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen angewendet werden.“

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 02.05.2019 [Zugriff: 24.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5714/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 02.05.2019 [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3768/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 05.12.2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4062/2019-12-05_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 05.12.2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6185/2019-12-05_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_TrG.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant): Addendum zum Auftrag A18-73; Auftrag A19-25 [online]. 11.04.2019 [Zugriff: 02.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 756). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-25_Abemaciclib_Addendum-zum-Auftrag-A18-73_V1-0.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-73 [online]. 30.01.2019 [Zugriff: 06.02.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 719). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-73_Abemaciclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

7. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
8. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 25.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Verzenios 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten: Januar. 2020.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A19-86 [online]. 13.01.2020 [Zugriff: 15.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 686). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-86_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
11. Eli Lilly. A study of abemaciclib (LY2835219) combined with fulvestrant in women with hormone receptor positive HER2 negative breast cancer (MONARCH 2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.05.2020 [Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107703>.
12. Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without LY2835219, a cdk4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13.
13. Eli Lilly. A study of abemaciclib (LY2835219) combined with fulvestrant in women with hormone receptor positive HER2 negative breast cancer (MONARCH 2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.03.2020 [Zugriff: 06.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02107703>.
14. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 26.10.2018 [Zugriff: 08.02.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/409/#dossier>.
15. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020; 6(1): 116-124.
16. European Medicines Agency. Verzenios: European public assessment report [online]. 26.07.2018 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf.

17. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer WHO had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2875-2884.
18. Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Andre V et al. Health-related quality of life in MONARCH 2: abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. *Oncologist* 2020; 25(2): e243-e251.
19. Eli Lilly. A study of abemaciclib (LY2835219) in participants with breast cancer (monarch plus): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.03.2020 [Zugriff: 06.04.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566>.
20. Eli Lilly. A study of abemaciclib (LY2835219) in participants with breast cancer (monarch plus): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.03.2020 [Zugriff: 06.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02763566>.
21. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/535/>].
22. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
23. 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): 507-514.
24. Kurosky SK, Mitra D, Zanotti G, Kaye JA. Treatment patterns and outcomes of patients with metastatic ER(+)/HER-2(-) breast cancer: a multicountry retrospective medical record review. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(4): e529-e538.
25. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014; 11. Ausgabe; Kapitel 3.14 Brustdrüse - ICD-10 C50 [online]. 17.08.2018 [Zugriff: 14.11.2019]. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c50_brust.pdf;jsessionid=A0F4E0B5D0665C8053B747C589AE314C.1_cid390?blob=publicationFile.
26. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R et al. Mammakarzinom der Frau [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 01.2018 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>.

27. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1634-1657.
28. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(5): 457-465.
29. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.2; August 2019; AWMF Registernummer: 032-045OL [online]. [Zugriff: 15.11.2019]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 28.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf.
31. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors: data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42-51.
32. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): EMA/CHMP/398319/2017; summary of opinion (post authorisation); Faslodex; 22 June [online]. 22.06.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000540/WC500229904.pdf.
33. World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults [online]. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
34. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 18.05.2017. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf.
38. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3B; Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [online]. 26.10.2018 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2706/2018-10-26_Modul3B_Abemaciclib.pdf.
39. Gemeinsamer B. 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; Palbociclib [online]. [Zugriff: 28.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
40. Hexal. Fulvestrant HEXAL: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe Online. 01.2018 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
41. Biomo Pharma. Anastrozol-biomo 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe Online. 07.2015 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
42. Biomo Pharma. Letrozol-biomo 2,5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 09.2019 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
43. Heumann Pharma. Tamoxifen 20 Heumann: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. AstraZeneca. Zoladex 3,6 mg: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Takeda. Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
46. Hexal. Exemestan HEXAL 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe Online. 09.2015 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
47. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe Online. 04.2019 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
48. Sobi. MEGESTAT 160 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

49. Hexal. MPA HEXAL: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe Online. 07.2015 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
50. 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; Ribociclib [online]. 16.03.2018 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf.
51. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M, Curran D et al. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
52. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.

Anhang A – Ergänzende Informationen zur MONARCH 2-Studie, Gesamtpopulation**A.1 – Studie MONARCH 2, Angaben zu Folgetherapien (Gesamtpopulation)**Tabelle 36: Angaben zu systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

| Studie Therapie | Patientinnen mit Folgetherapie n (%) | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 446 ^a | Placebo + Fulvestrant N = 223 ^a |
| MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019 | | |
| Patientinnen, die einen Progress hatten | 364 (81,6) | 215 (96,4) |
| systemische Folgetherapien insgesamt | 281 (77,2 ^b) | 180 (83,7 ^b) |
| Chemotherapie | 200 (54,9 ^b) | 136 (63,3 ^b) |
| endokrine Therapie | 186 (51,1 ^b) | 127 (59,1 ^b) |
| andere systemische Therapie | 40 (11,0 ^b) | 31 (14,4 ^b) |
| zielgerichtete Therapie | 127 (34,9 ^b) | 98 (45,6 ^b) |
| erste Folgetherapie | | |
| Chemotherapie | 130 (35,7 ^b) | 79 (36,7 ^b) |
| endokrine Therapie | 144 (39,6 ^b) | 101 (47,0 ^b) |
| andere systemische Therapie | 24 (6,6 ^b) | 16 (7,4 ^b) |
| zielgerichtete Therapie | 84 (23,1 ^b) | 60 (27,9 ^b) |
| a. Die Patientenzahlen beziehen sich auf die ITT-Population gemäß Studienprotokoll unter Ausschluss der vollständig endokrin-naiven Patientinnen (n = 44). | | |
| b. eigene Berechnung, bezogen auf Patientinnen, die einen Progress hatten | | |
| ITT: Intention to treat; n: Anzahl Patientinnen; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | |

Anhang B – Weitere Informationen zu Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie), MONARCH 2

B.1 – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Schmerz

Tabelle 37: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019 | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | | | | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^b | 245 | 48,36 [45,70; n. b.] 66 (26,9) | 128 | 24,23 [16,67; 48,89] 48 (37,5) | 0,58 [0,40; 0,85]; 0,004 |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^b | 245 | 48,36 [45,70; n. b.] 63 (25,7) | 128 | 26,76 [19,76; n. b.] 46 (35,9) | 0,58 [0,40; 0,85]; 0,005 |
| Schmerz (mBPI-SF) | | | | | |
| Zeit bis zur Verschlechterung ^c | 245 | 11,15 [6,02; 14,76] 124 (50,6) | 128 | 9,34 [5,79; 18,41] 64 (50,0) | 0,95 [0,70; 1,28]; 0,722 |
| <p>a. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>c. Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte (auf der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) gegenüber Studienbeginn oder Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [33]). In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | |

B.2 – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven, MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019)

B.2.1 – Mortalität

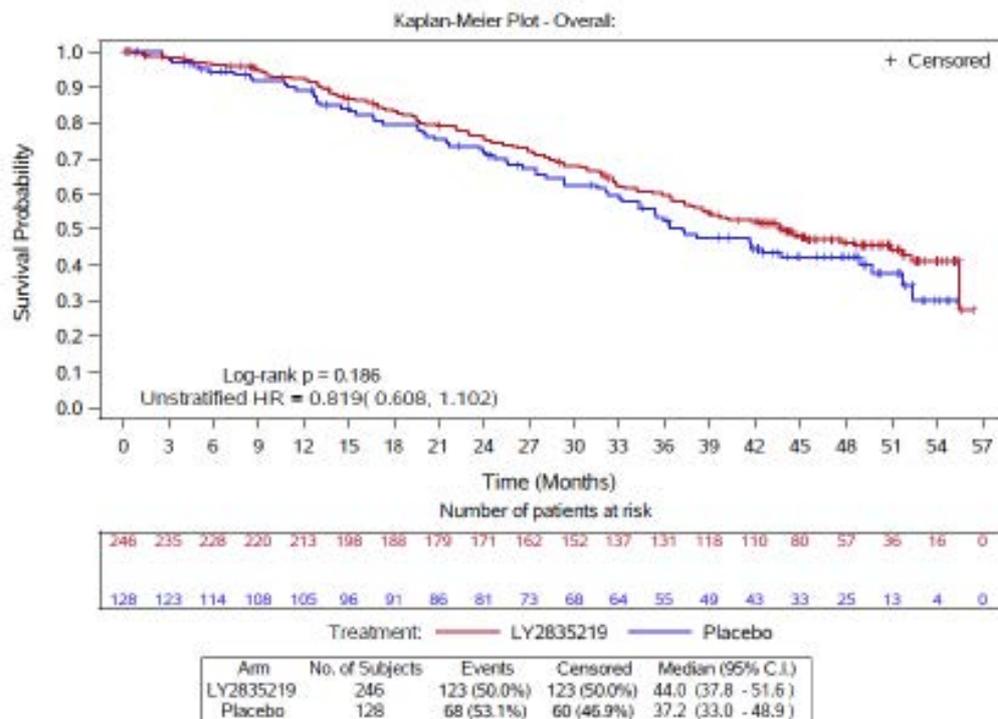


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung A1

B.2.2 – Morbidität

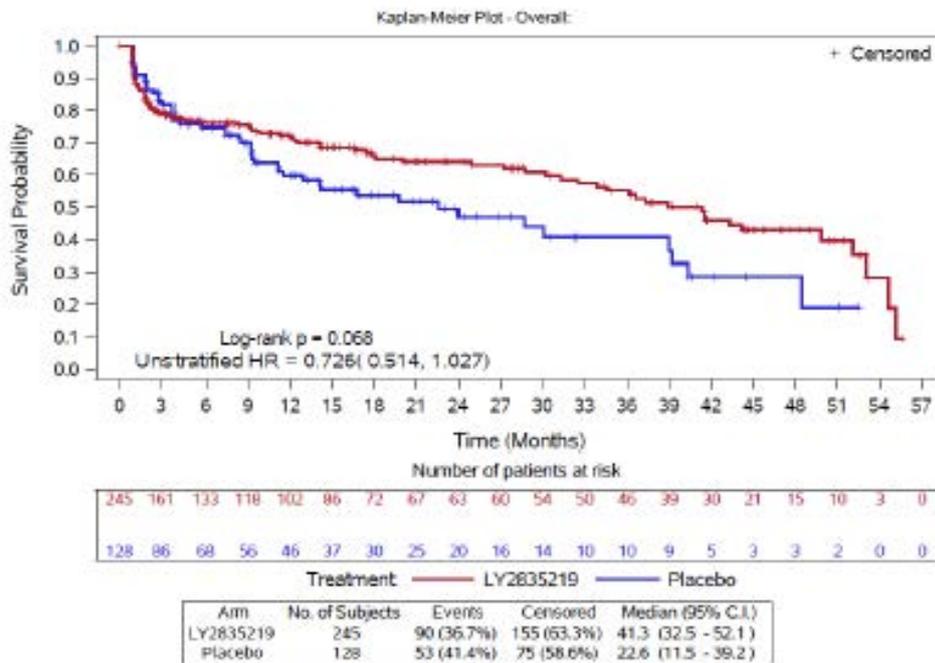


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

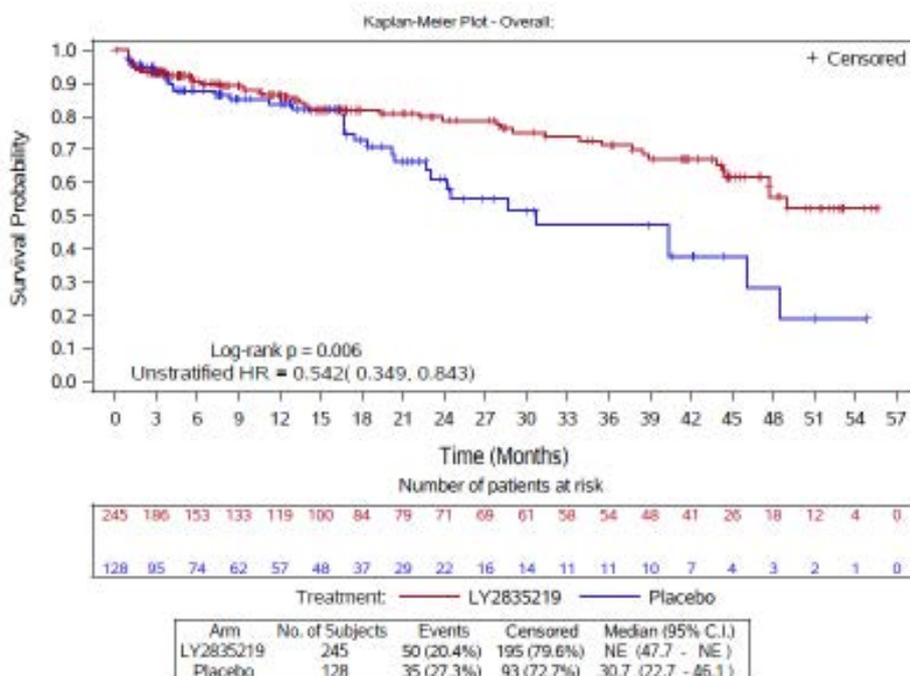


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

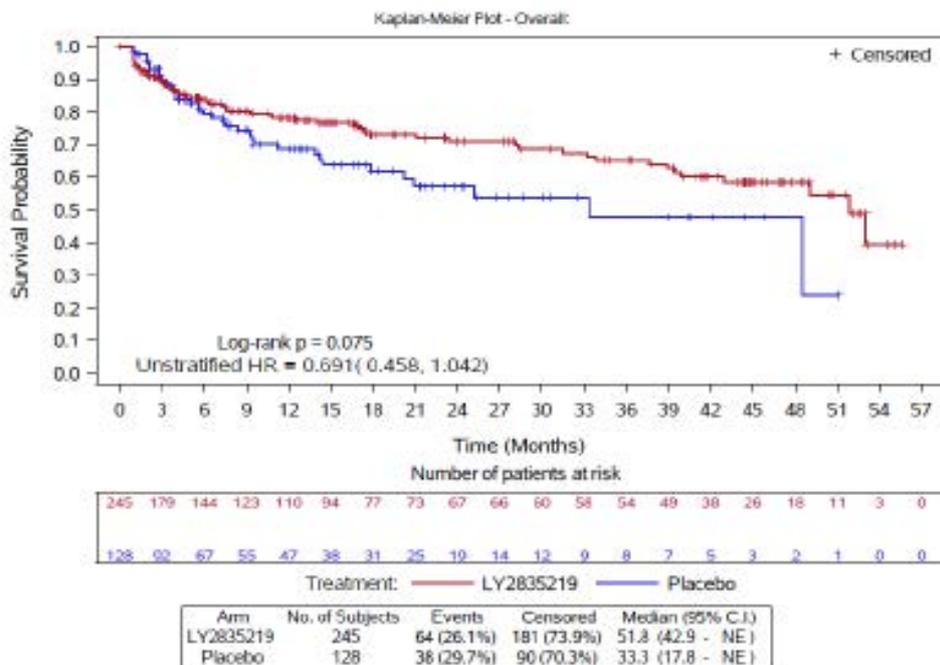


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

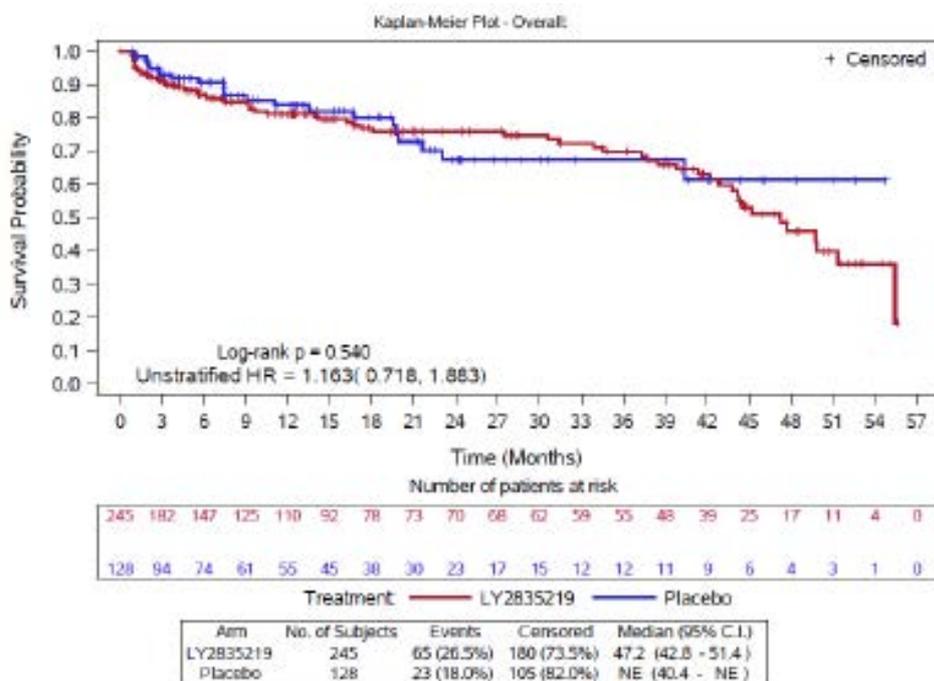


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

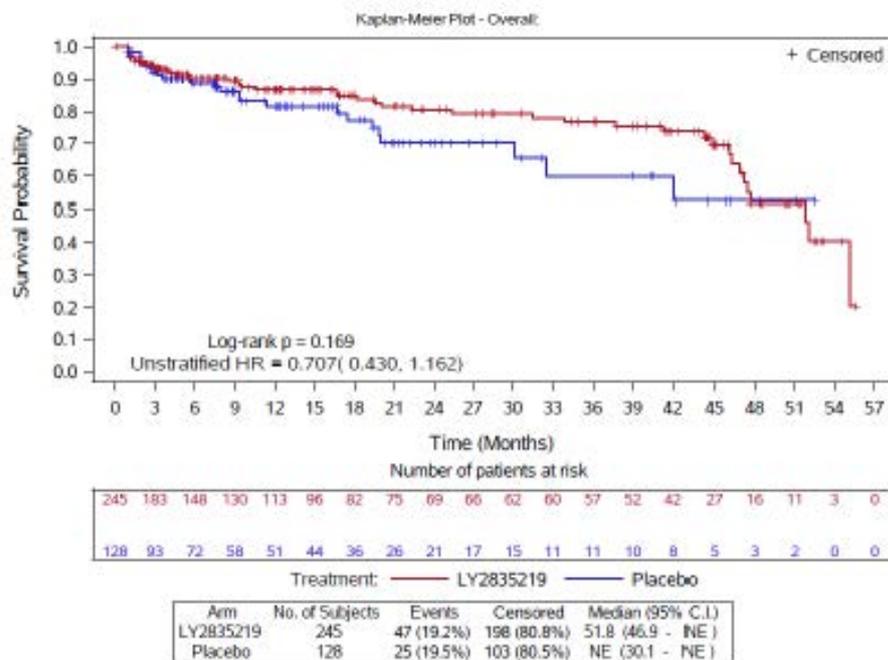


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

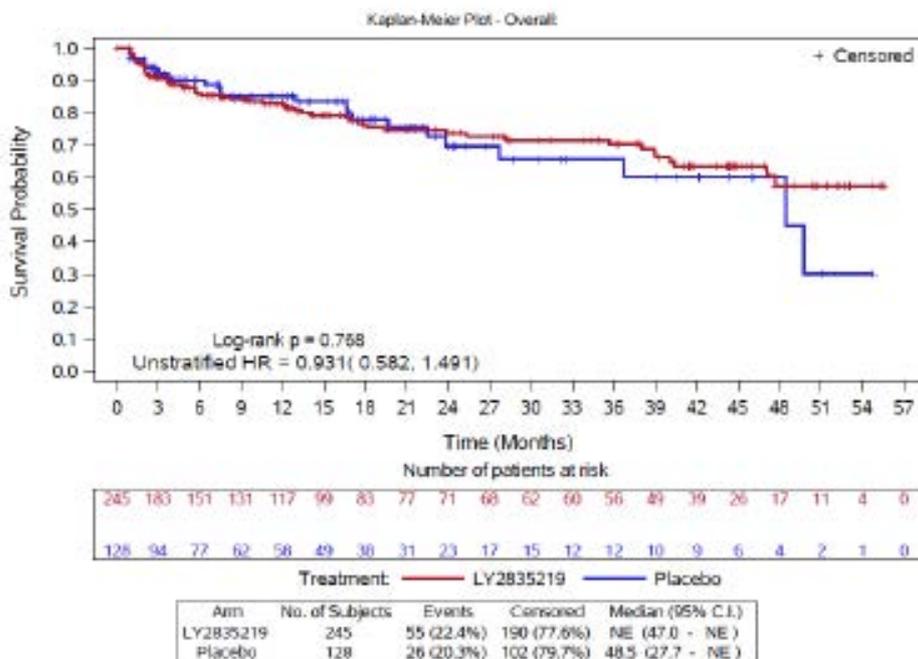


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

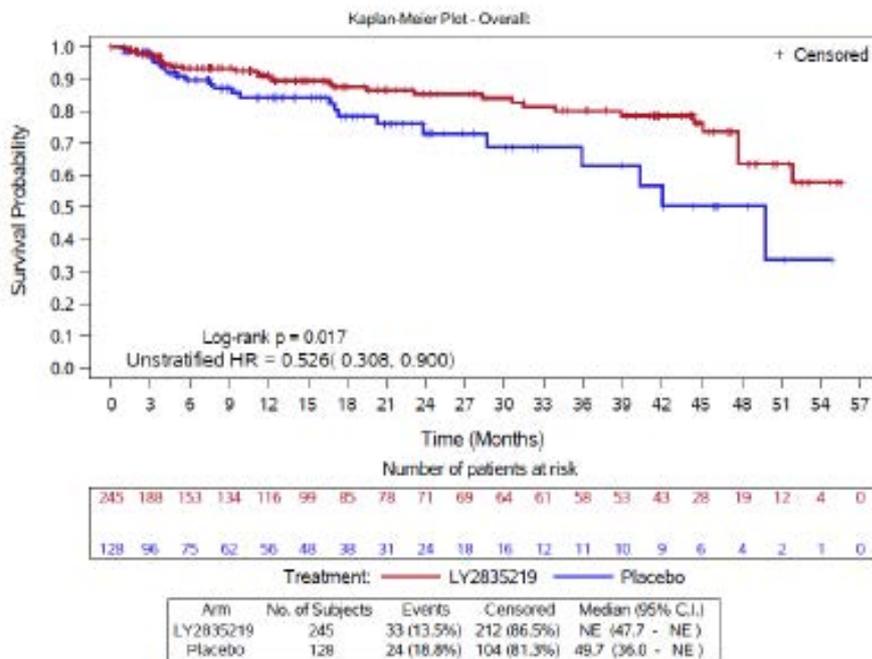


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

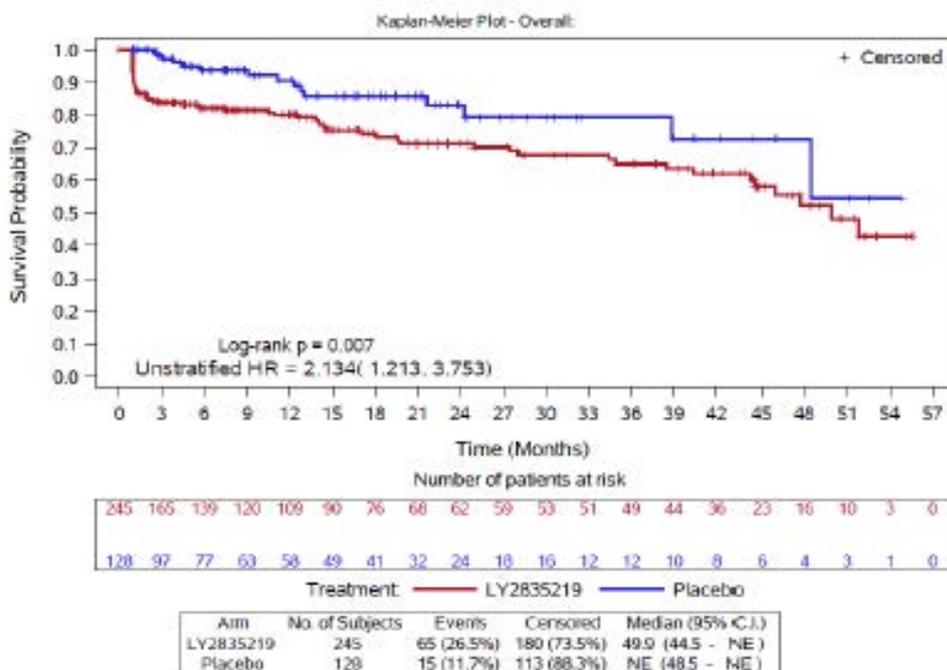


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

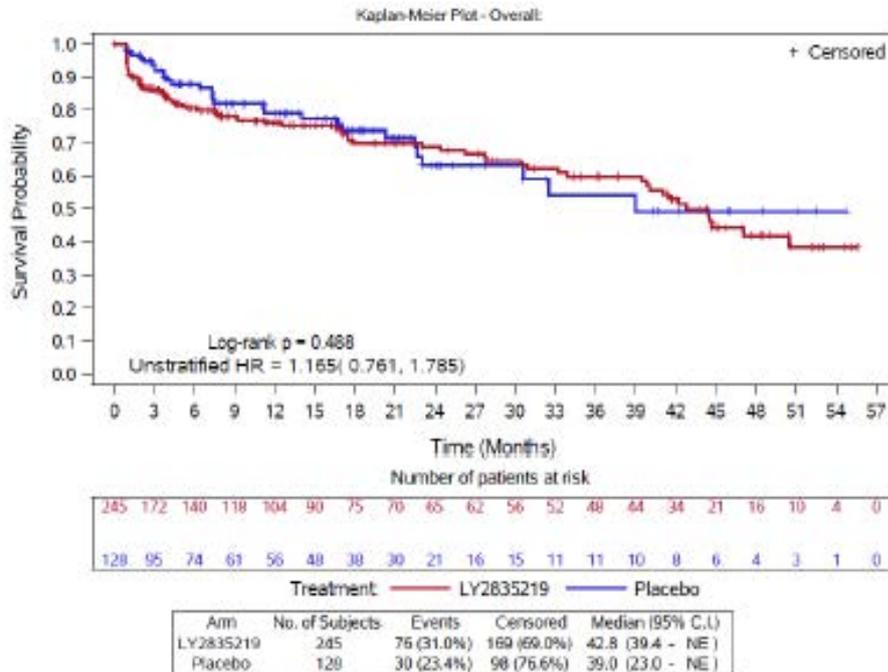


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

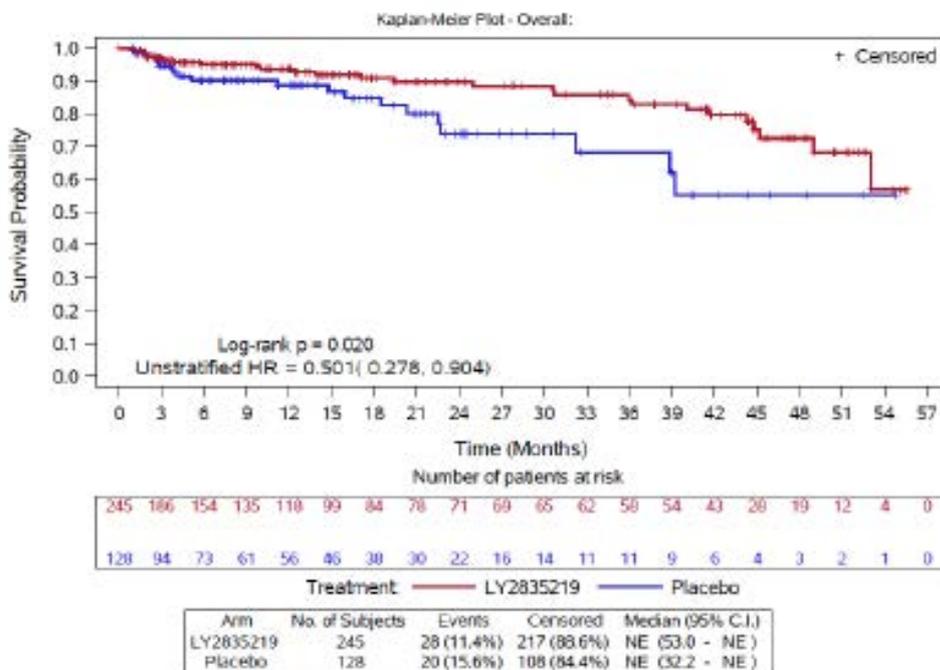


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

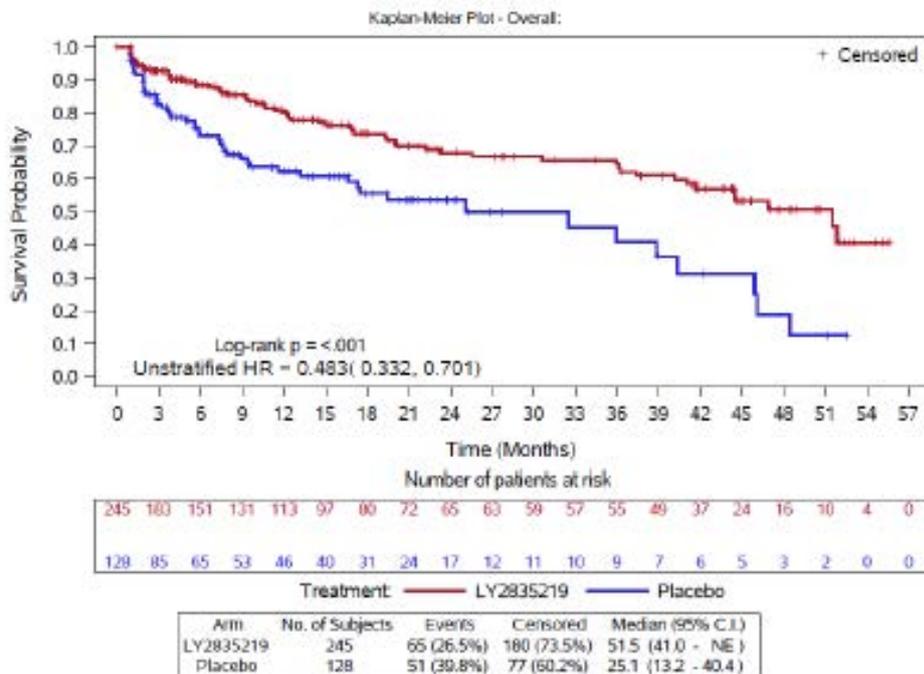


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

B.2.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

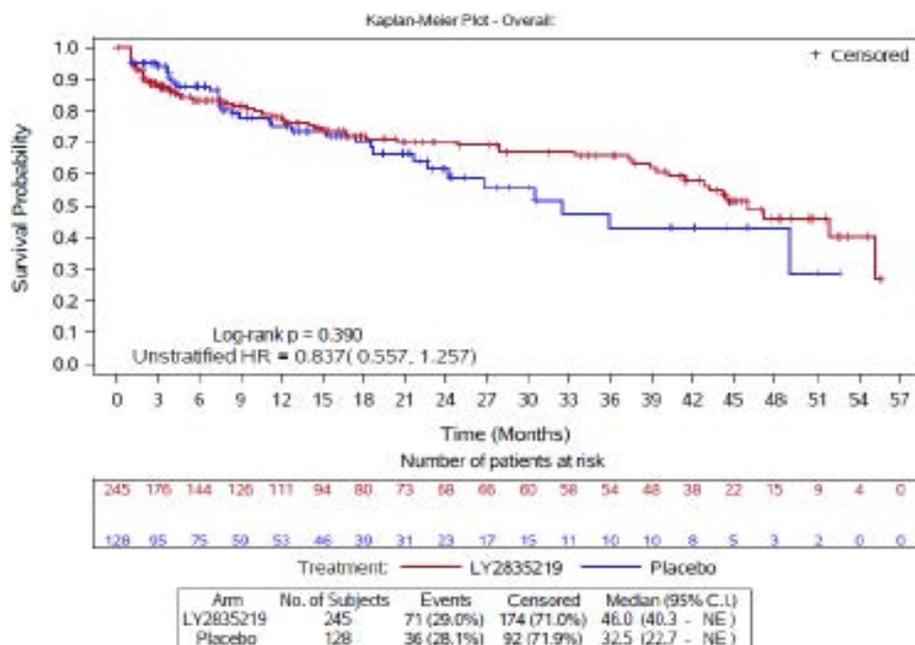


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

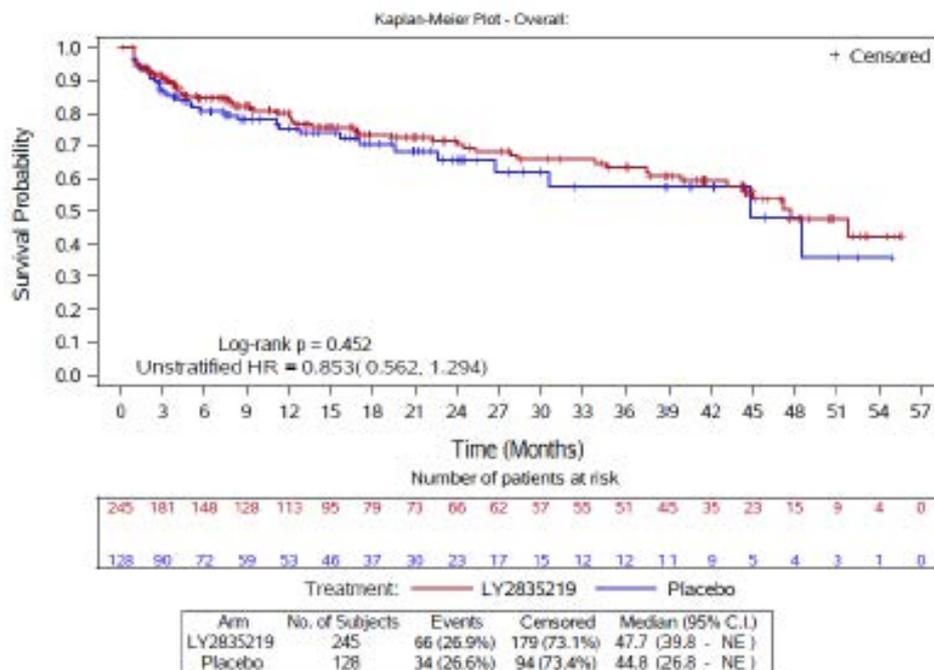


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

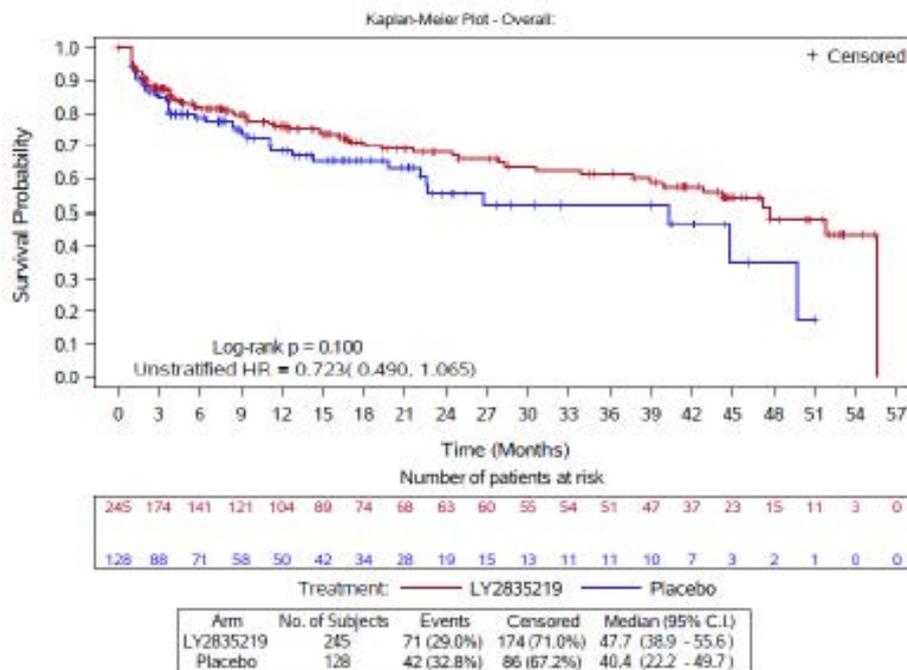


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

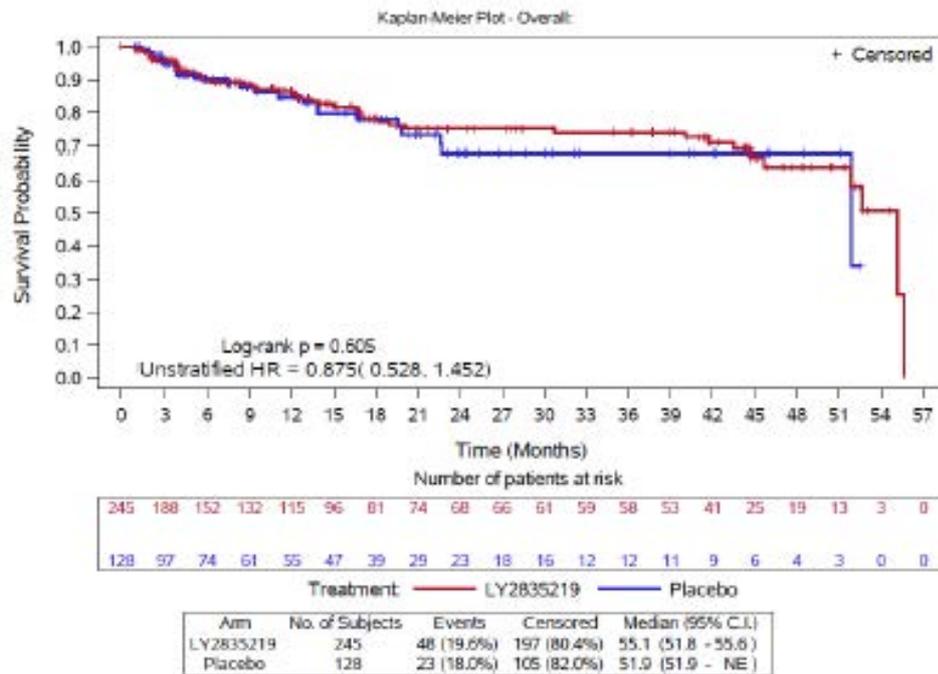


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

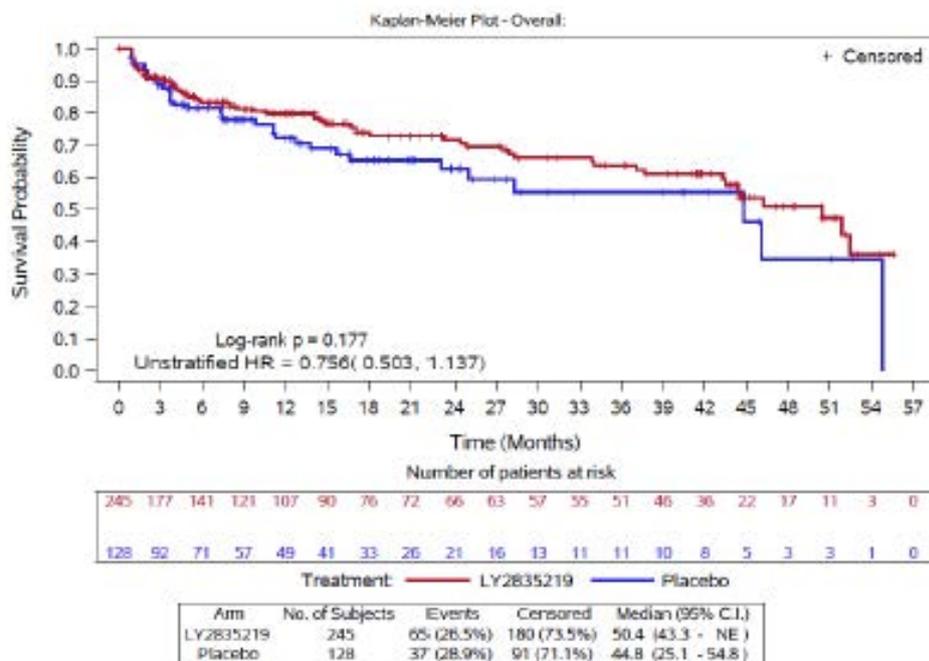


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

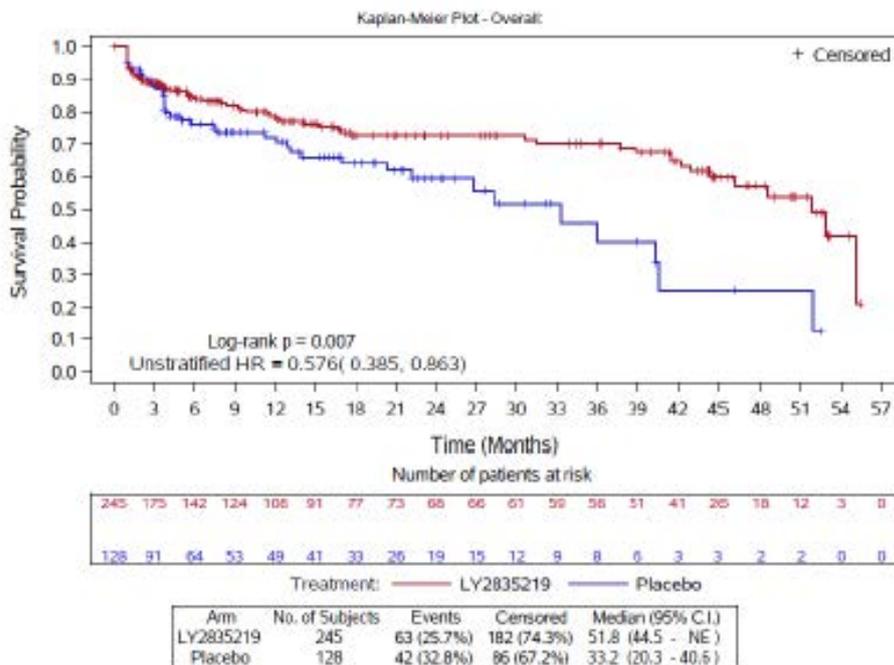


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

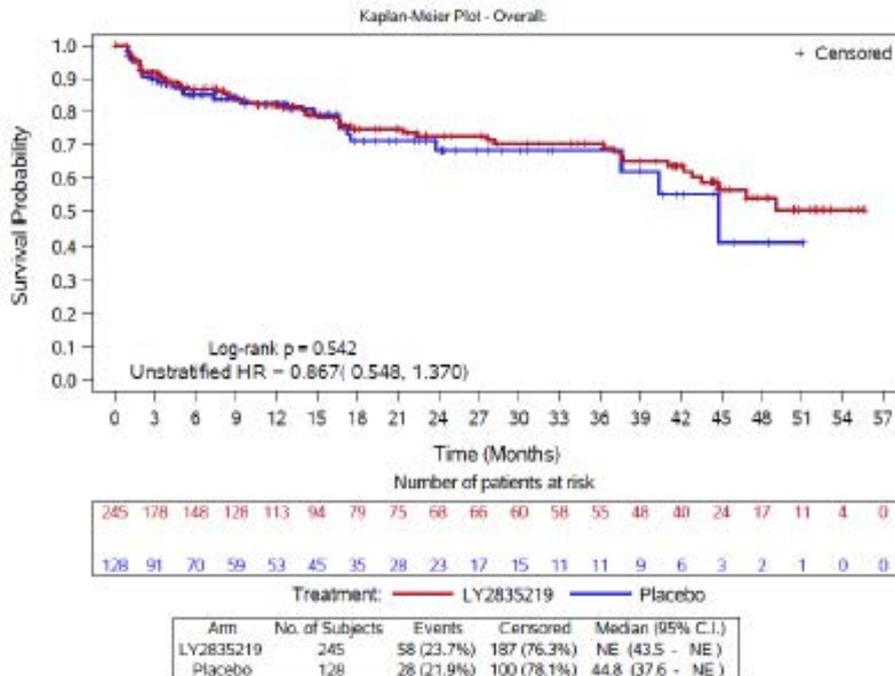


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

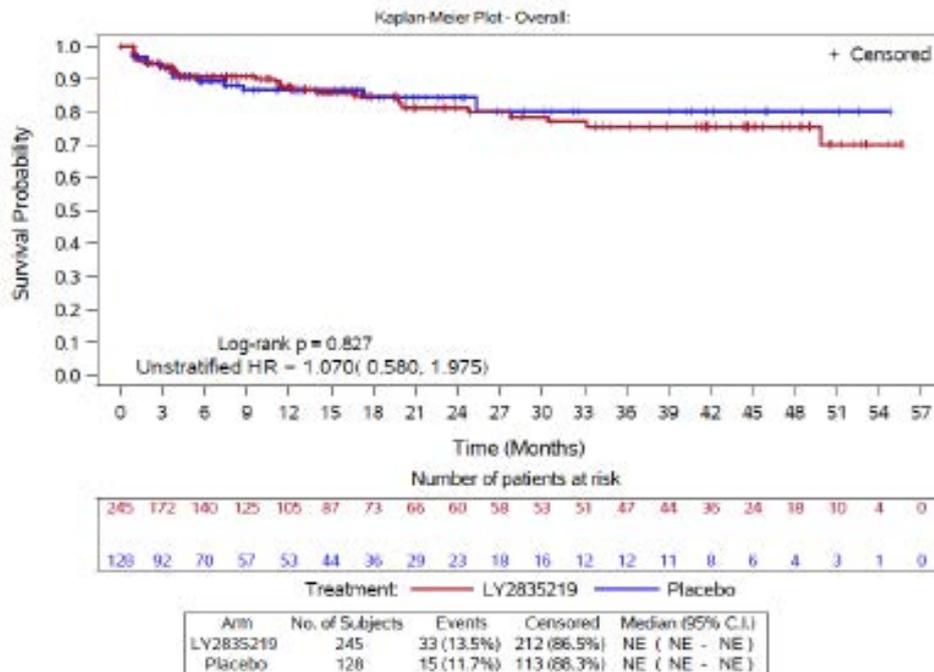


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

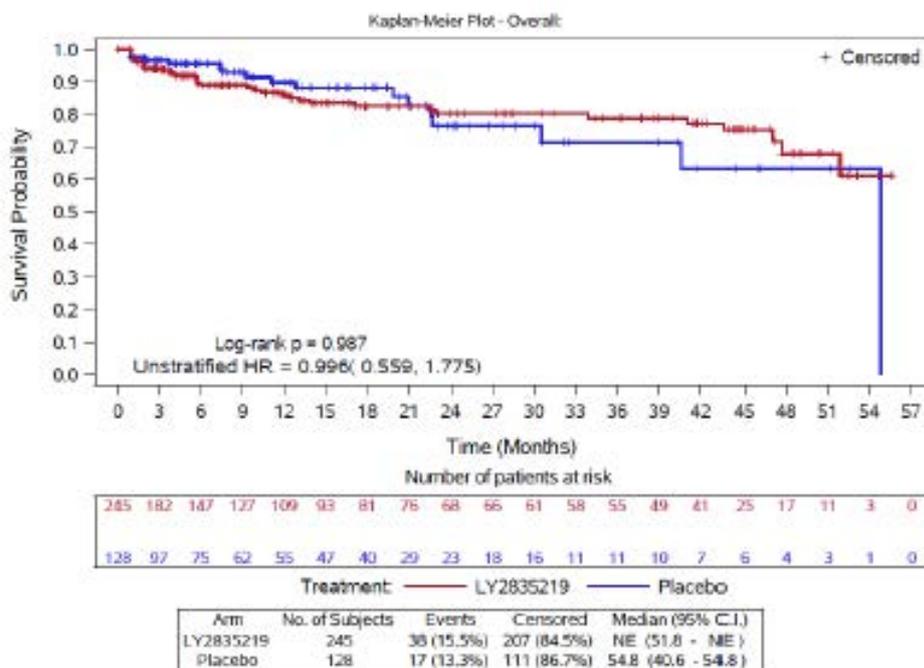


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

B.2.4 – Nebenwirkungen

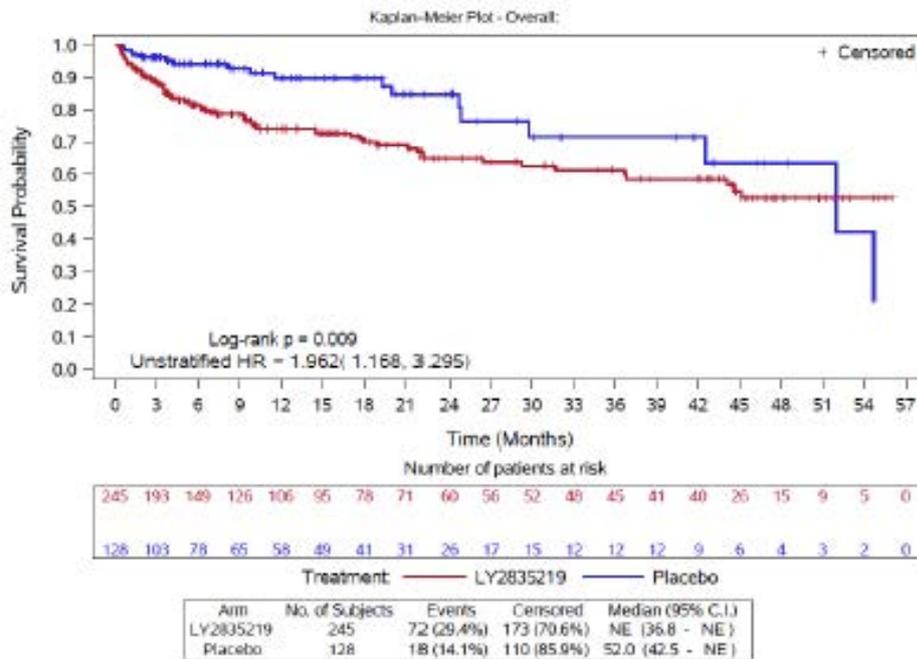


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung A1

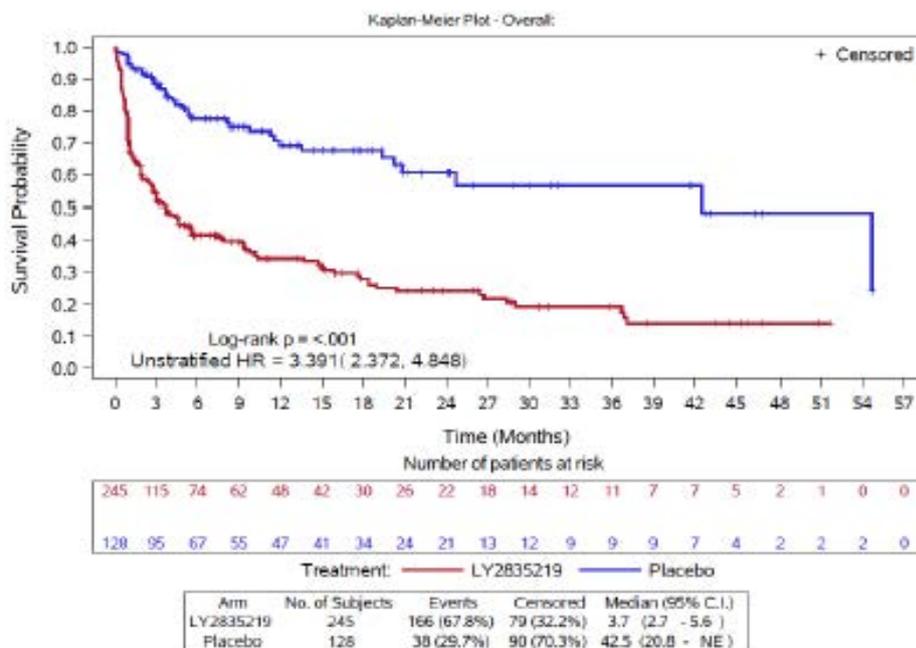


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung A1

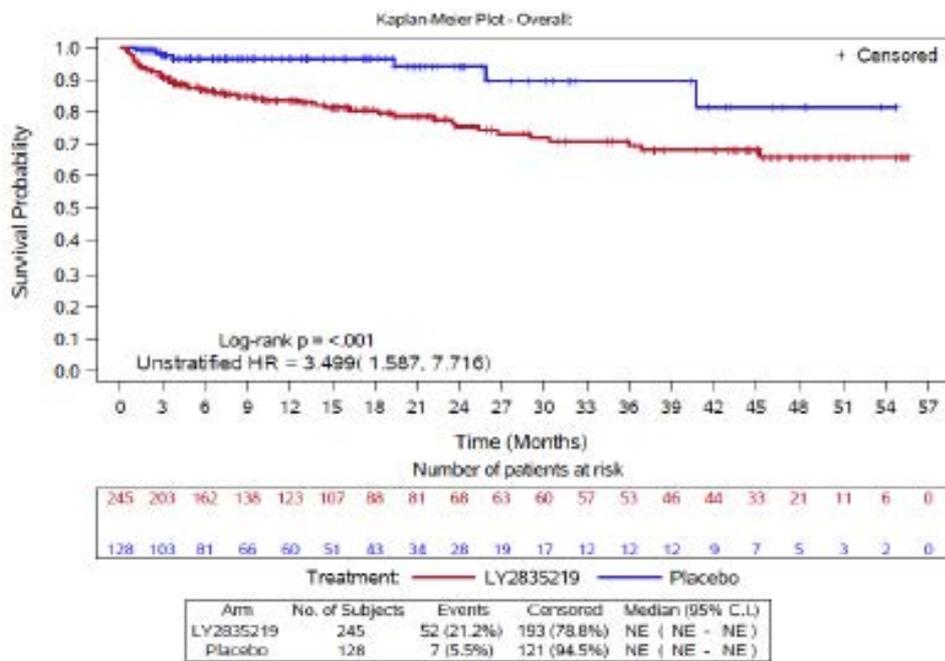


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung A1

B.3 – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 245 | Placebo + Fulvestrant N = 128 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate UEs | 242 (98,8) | 117 (91,4) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 142 (58,0) | 14 (10,9) |
| Neutropenie | 111 (45,3) | 3 (2,3) |
| Anämie | 77 (31,4) | 7 (5,5) |
| Leukopenie | 73 (29,8) | 2 (1,6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 232 (94,7) | 81 (63,3) |
| Diarrhö | 210 (85,7) | 35 (27,3) |
| Abdominalschmerz | 89 (36,3) | 23 (18,0) |
| Übelkeit | 125 (51,0) | 32 (25,0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 168 (68,6) | 60 (46,9) |
| Fatigue | 120 (49,0) | 39 (30,5) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 110 (44,9) | 37 (28,9) |
| Infektion der oberen Atemwege | 41 (16,7) | 10 (7,8) |
| Untersuchungen | 109 (44,5) | 24 (18,8) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 114 (46,5) | 30 (23,4) |
| Verminderter Appetit | 78 (31,8) | 17 (13,3) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 118 (48,2) | 57 (44,5) |
| Rückenschmerzen | 32 (13,1) | 20 (15,6) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 121 (49,4) | 40 (31,3) |
| Kopfschmerzen | 54 (22,0) | 14 (10,9) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 105 (42,9) | 38 (29,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 117 (47,8) | 29 (22,7) |
| Gefäßerkrankungen | 72 (29,4) | 23 (18,0) |
| a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 30\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. | | |
| b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 39: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 245 | Placebo + Fulvestrant N = 128 |
| SOC^b | | |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate SUEs | 72 (29,4) | 18 (14,1) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 15 (6,1) | 3 (2,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 16 (6,5) | 1 (0,8) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 10 (4,1) | 4 (3,1) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 2 % der Patientinnen aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen;</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 40: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich:
Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 245 | Placebo + Fulvestrant N = 128 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 166 (67,8) | 38 (29,7) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 82 (33,5) | 4 (3,1) |
| Neutropenie | 62 (25,3) | 2 (1,6) |
| Anämie | 19 (7,8) | 2 (1,6) |
| Leukopenie | 21 (8,6) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 52 (21,2) | 9 (7,0) |
| Diarrhö | 35 (14,3) | 1 (0,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 17 (6,9) | 6 (4,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 22 (9,0) | 3 (2,4) |
| Untersuchungen | 30 (12,2) | 7 (5,5) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 14 (5,7) | 3 (2,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 23 (9,4) | 7 (5,5) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 13 (5,3) | 7 (5,5) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 41: Abbrüche wegen UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 245 | Placebo + Fulvestrant N = 128 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 52 (21,2) | 7 (5,5) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 13 (5,3) | 0 (0) |
| Neutropenie | 8 (3,3) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 10 (4,1) | 0 (0) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 3 (1,2) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 9 (3,7) | 0 (0) |
| Diarrhö | 5 (2,0) | 0 (0) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 4 (1,6) | 0 (0) |
| <p>a. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente b. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen aufgetreten sind. c. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Anhang C – Weitere Informationen zu Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben), MONARCH 2

C.1 – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Schmerz

Tabelle 42: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| MONARCH-2, Datenschnitt 20.06.2019 | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | | | | | |
| Zeit bis zur dauerhaf- ten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^b | 143 | 27,65 [16,60; 38,73] 62 (43,4) | 66 | 16,60 [12,69; 34,95] 23 (34,8) | 0,89 [0,55; 1,45]; 0,632 |
| Zeit bis zur dauerhaf- ten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^b | 143 | 30,44 [16,60; 38,73] 61 (42,7) | 66 | 19,36 [12,69; 34,95] 23 (34,8) | 0,88 [0,54; 1,43]; 0,596 |
| Schmerz (mBPI-SF) | | | | | |
| Zeit bis zur Verschlechterung ^c | 143 | 13,94 [9,27; 22,16] 70 (49,0) | 66 | 5,98 [2,60; 20,28] 32 (48,5) | 0,74 [0,49; 1,14]; 0,171 |
| <p>a. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>c. Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte (auf der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) gegenüber Studienbeginn oder Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [33]). In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> | | | | | |
| <p>EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | |

C.2 – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

C.2.1 – Mortalität

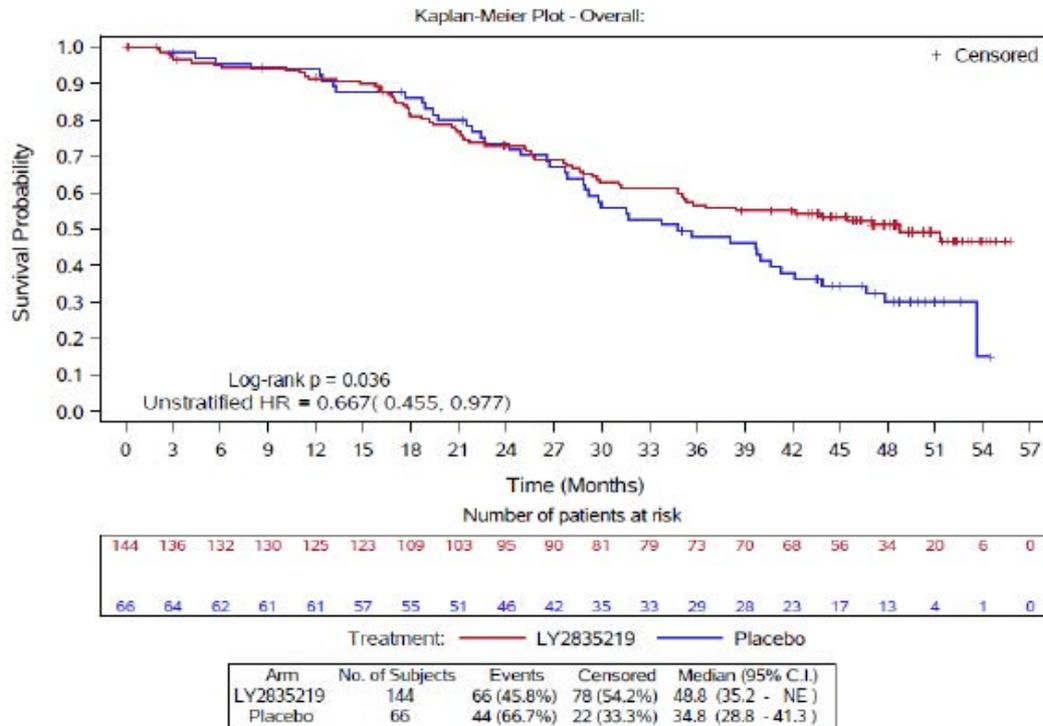


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung B1

C.2.2 – Morbidität

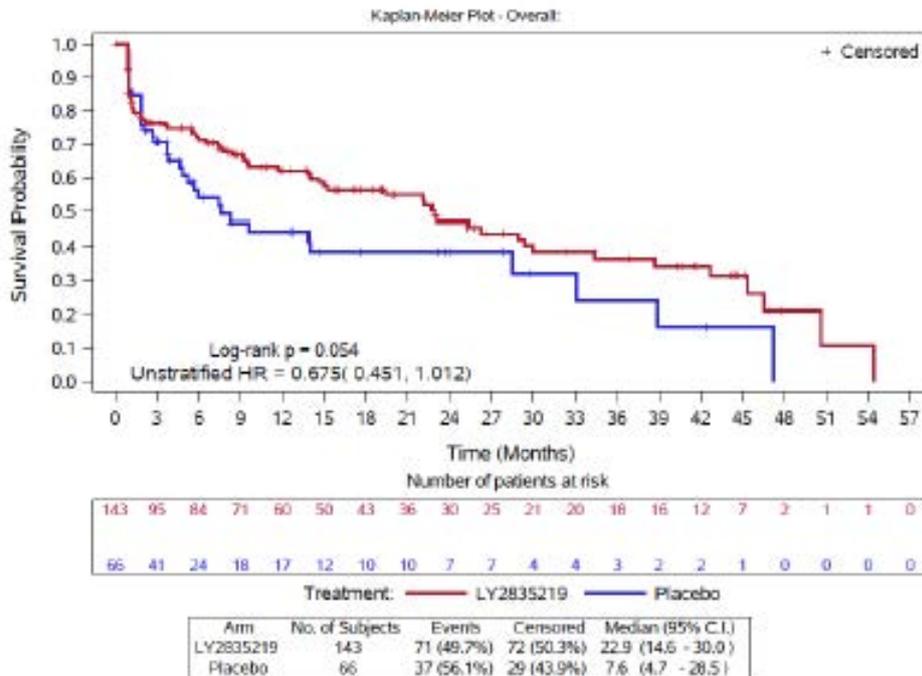


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

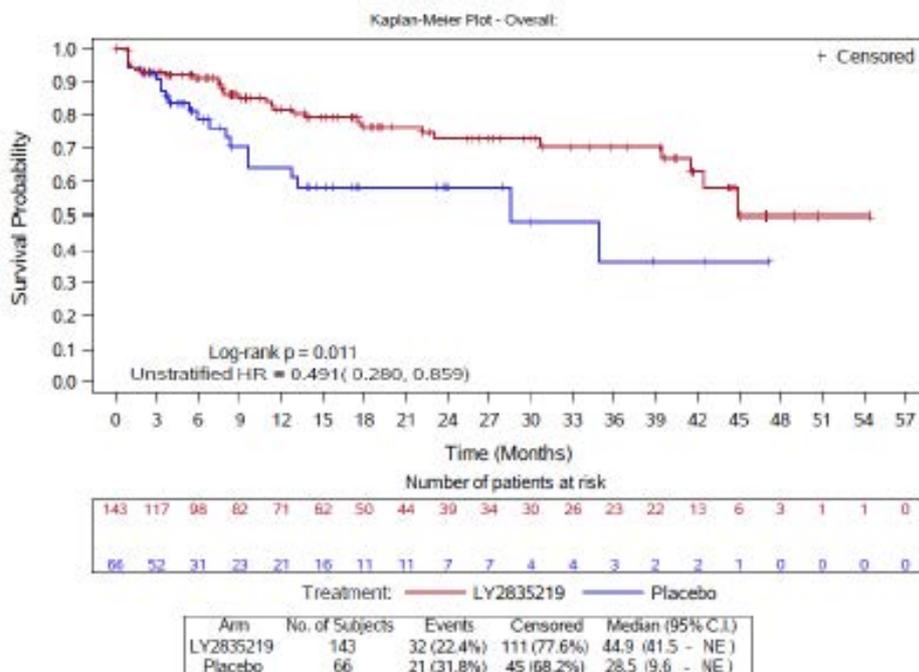


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

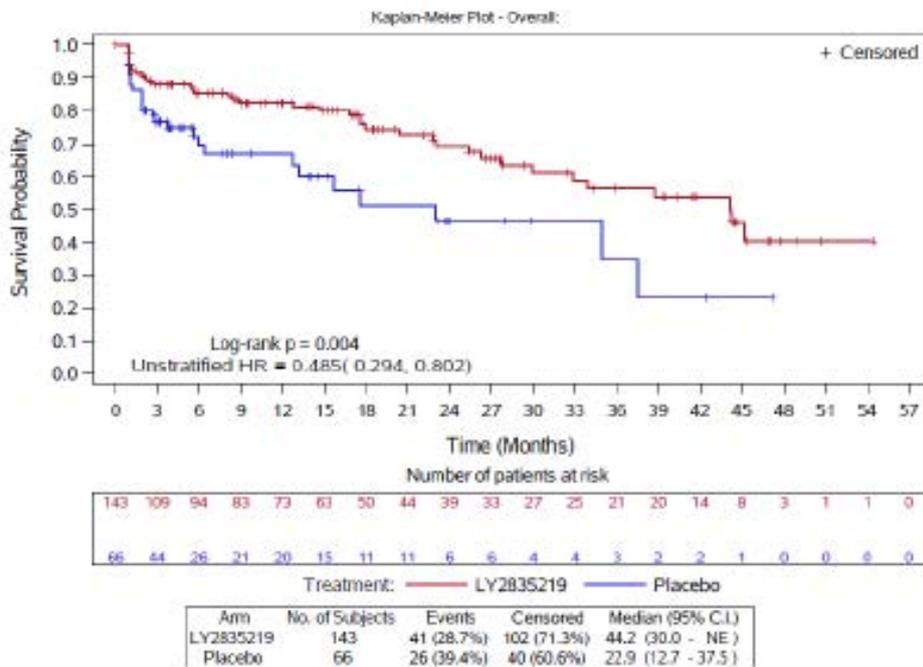


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

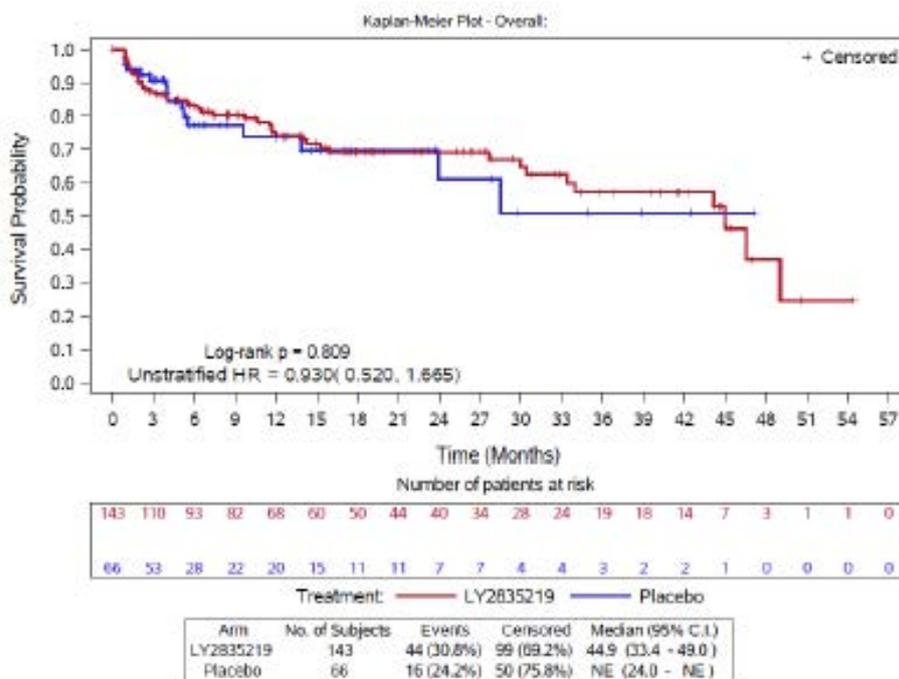


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

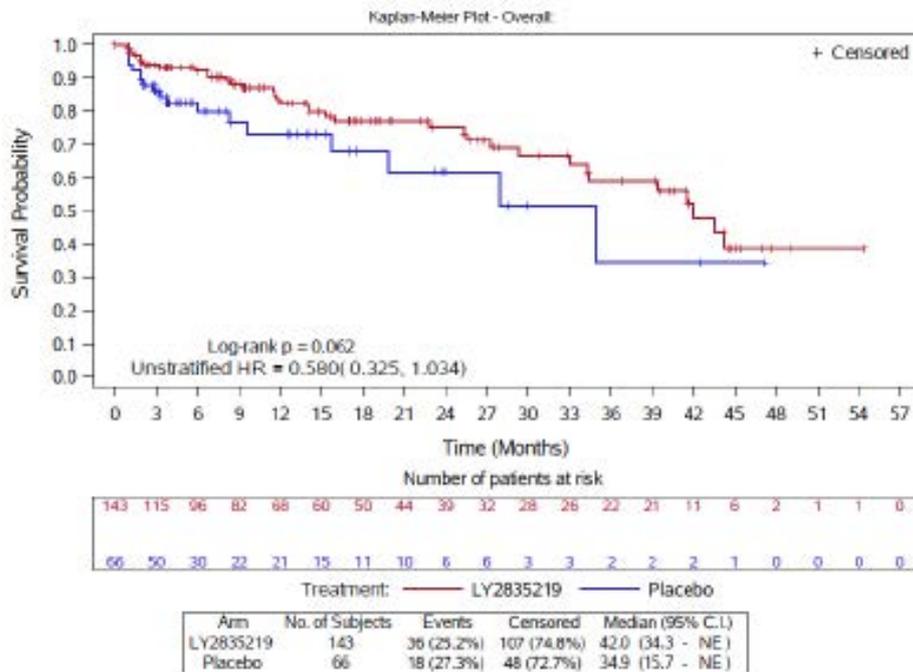


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

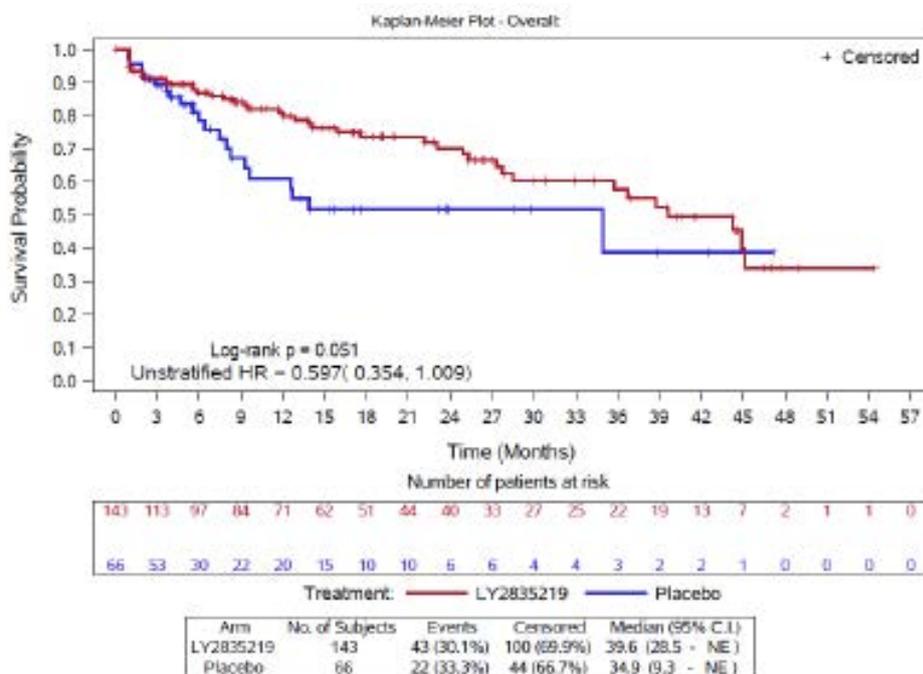


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

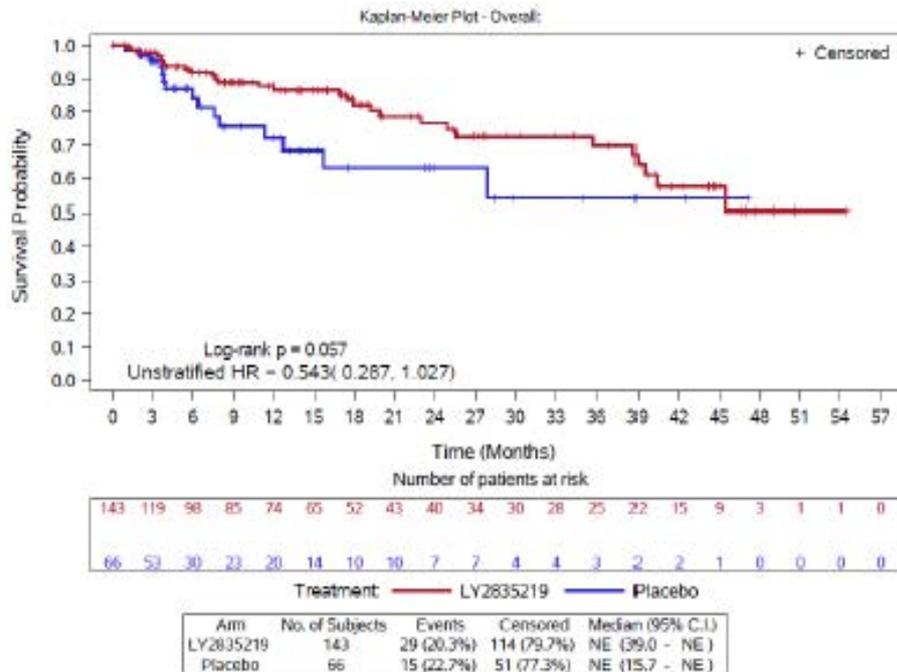


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

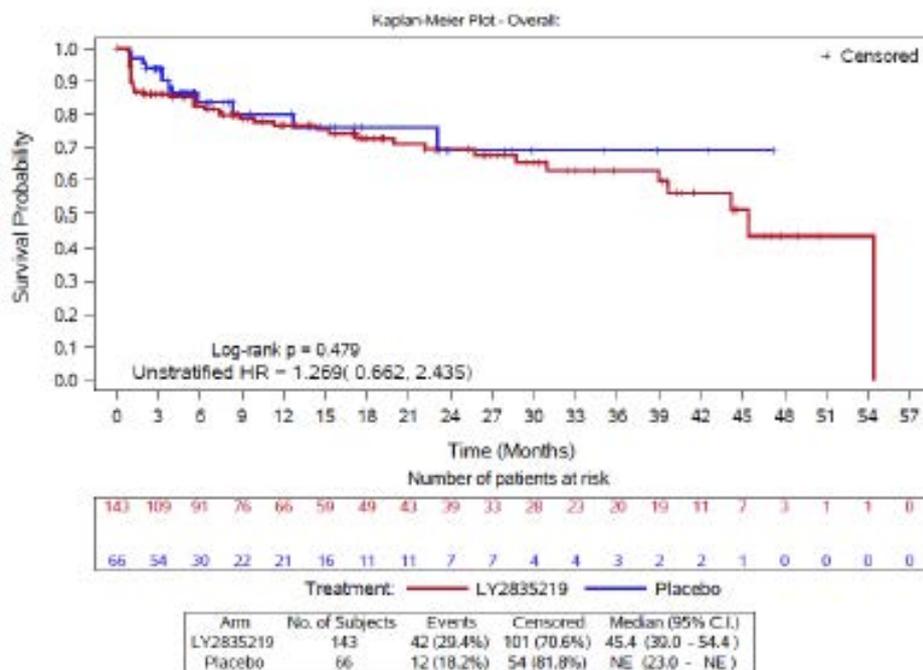


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

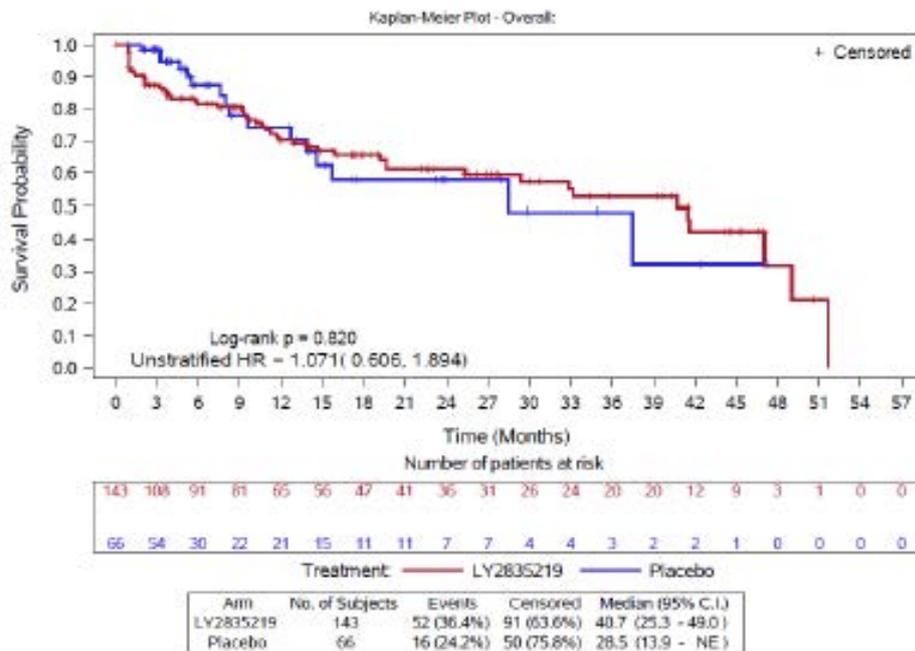


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

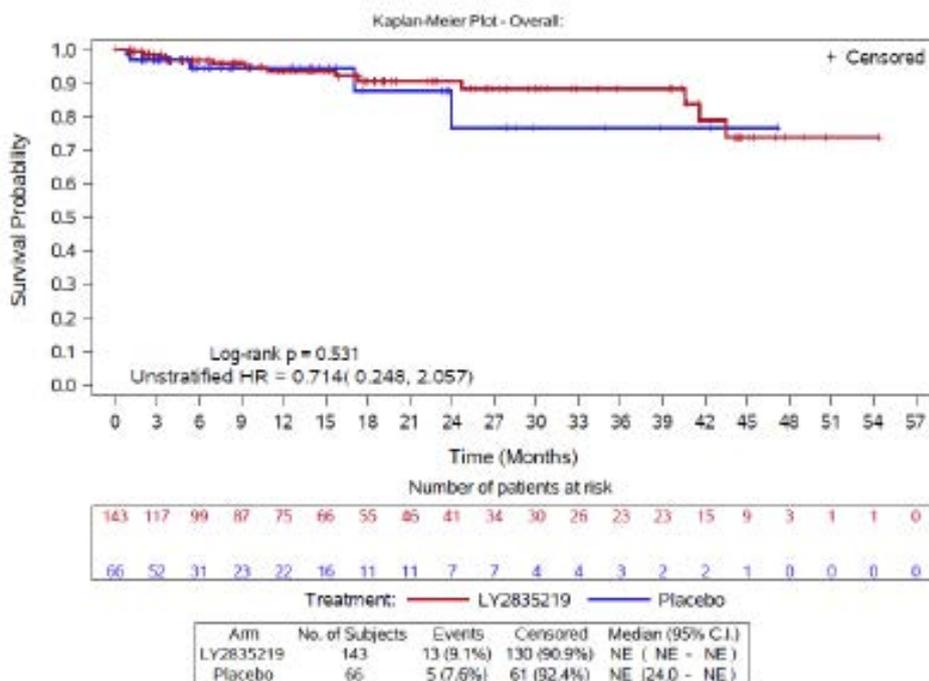


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

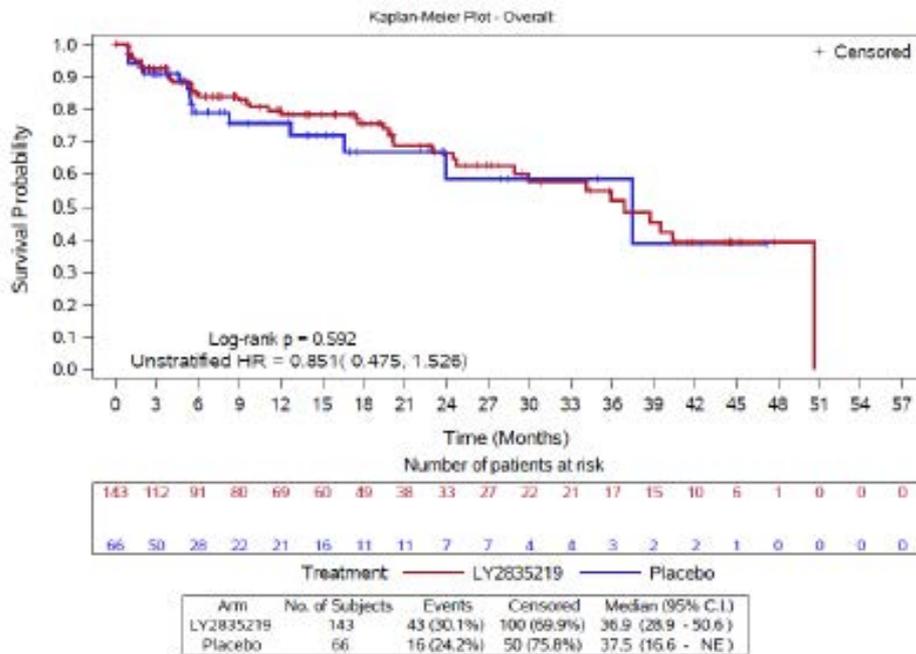


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

C.2.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

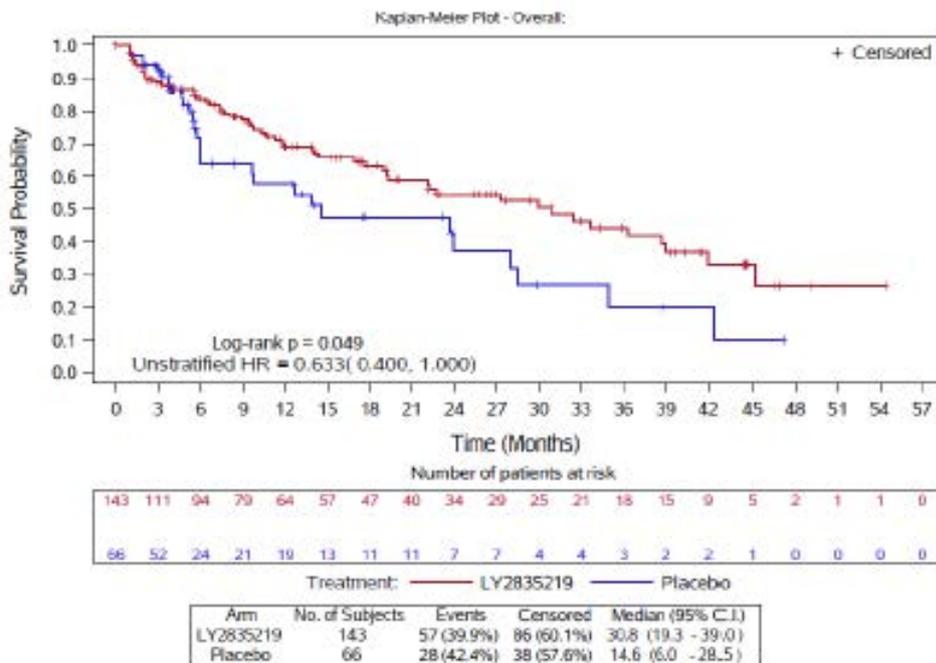


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

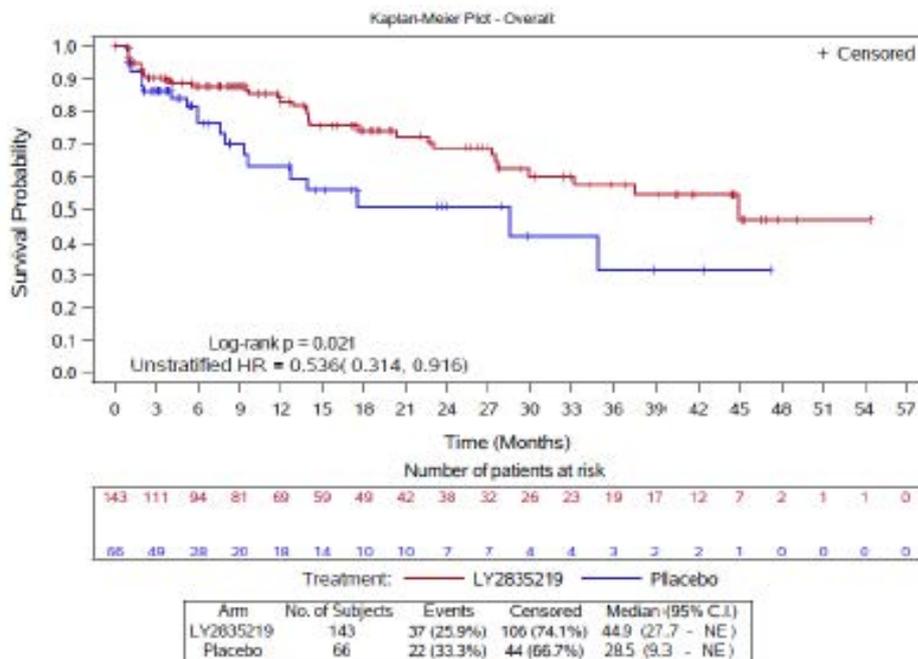


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

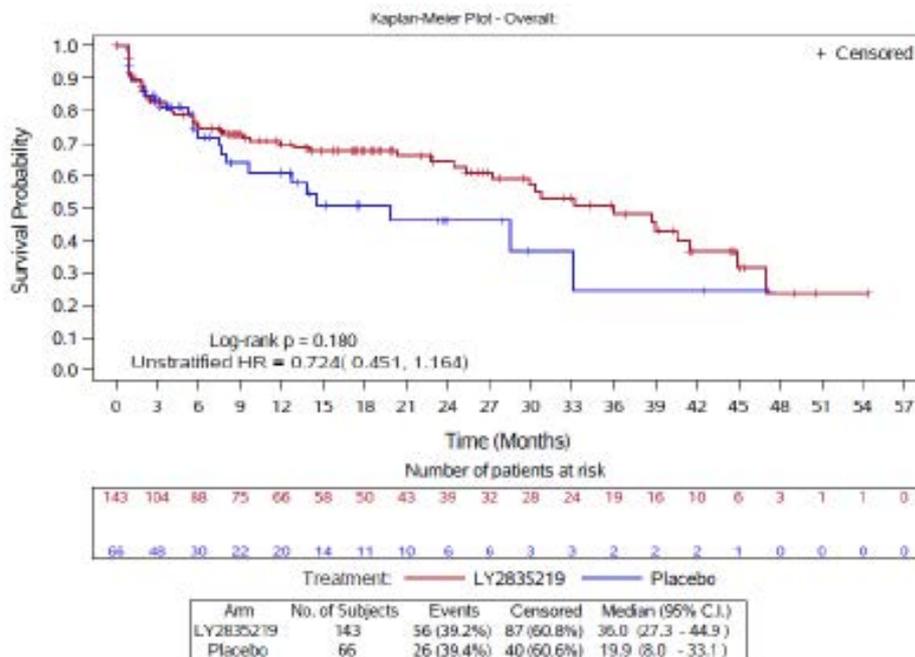


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

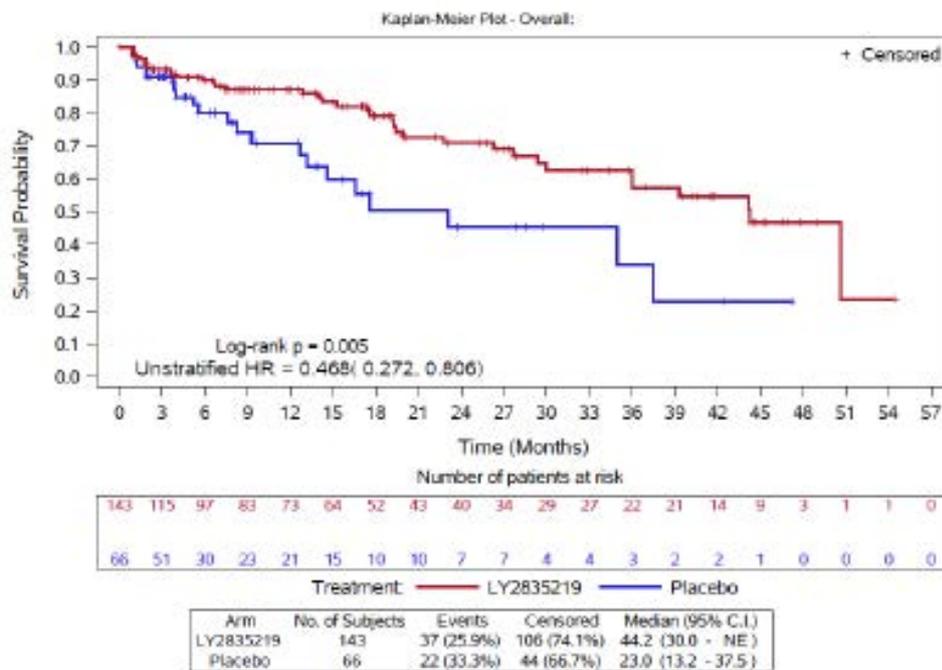


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

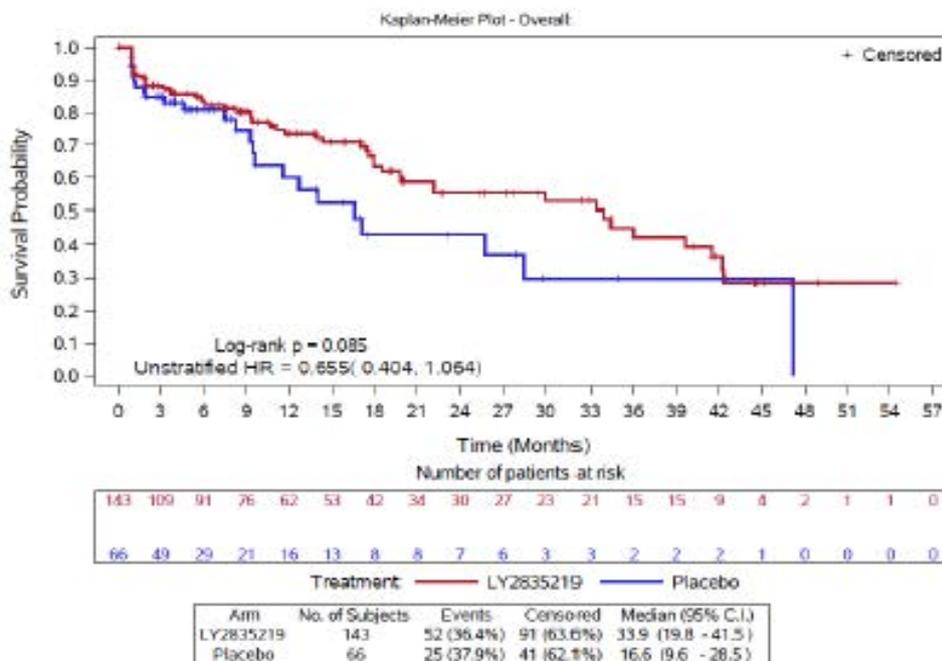


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

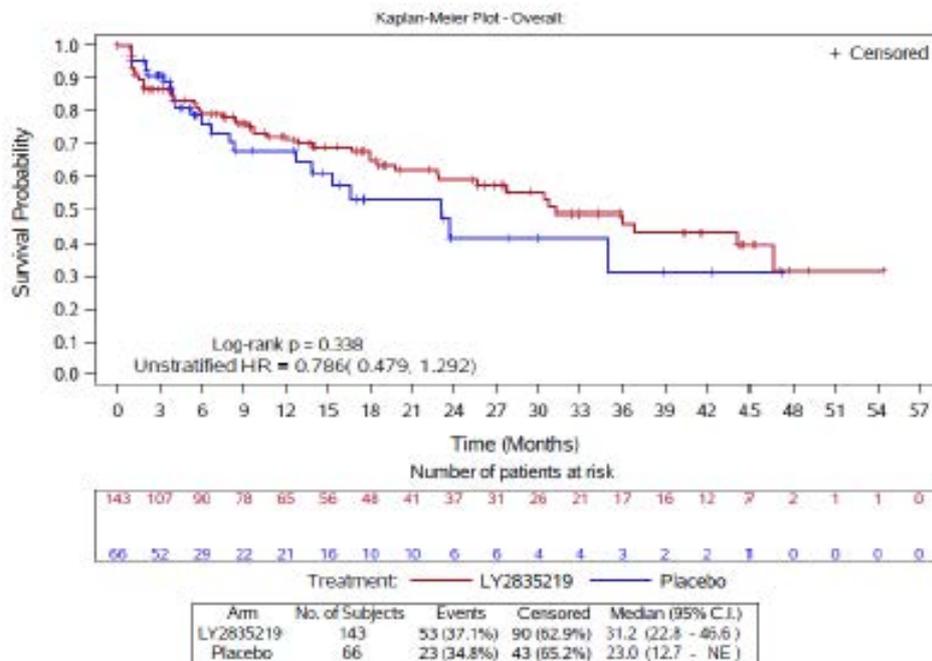


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

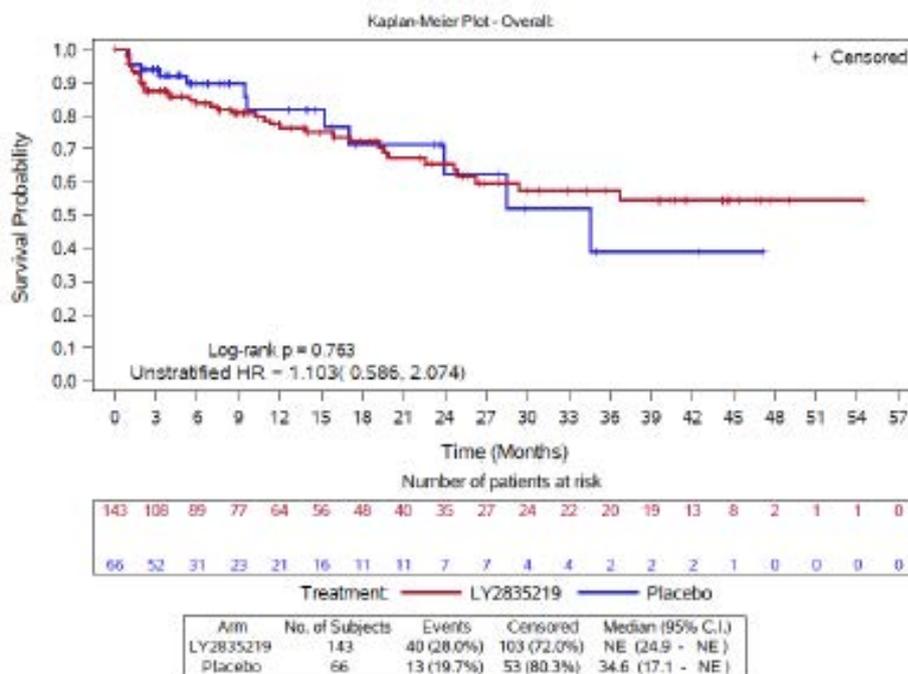


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

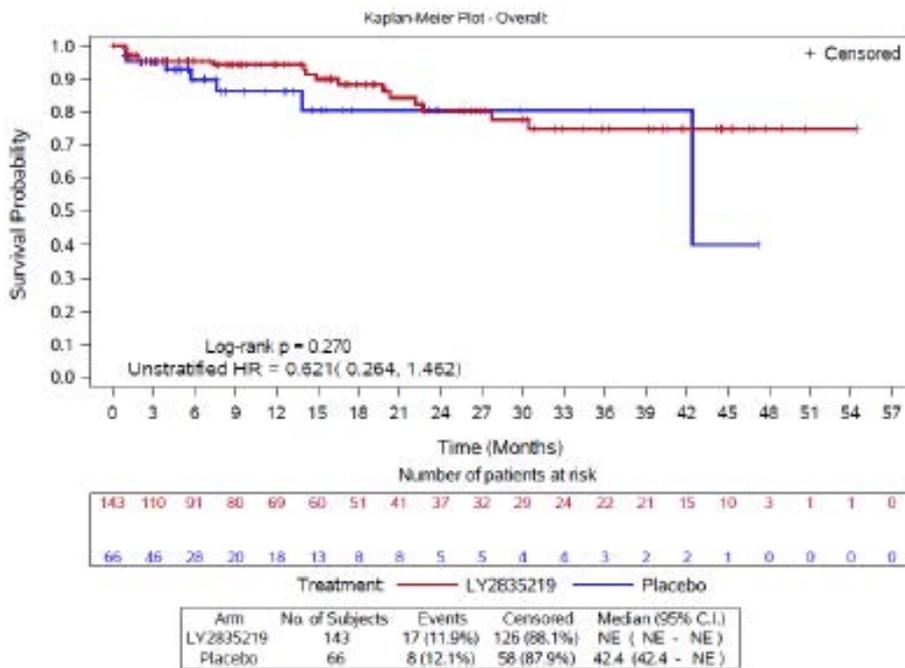


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

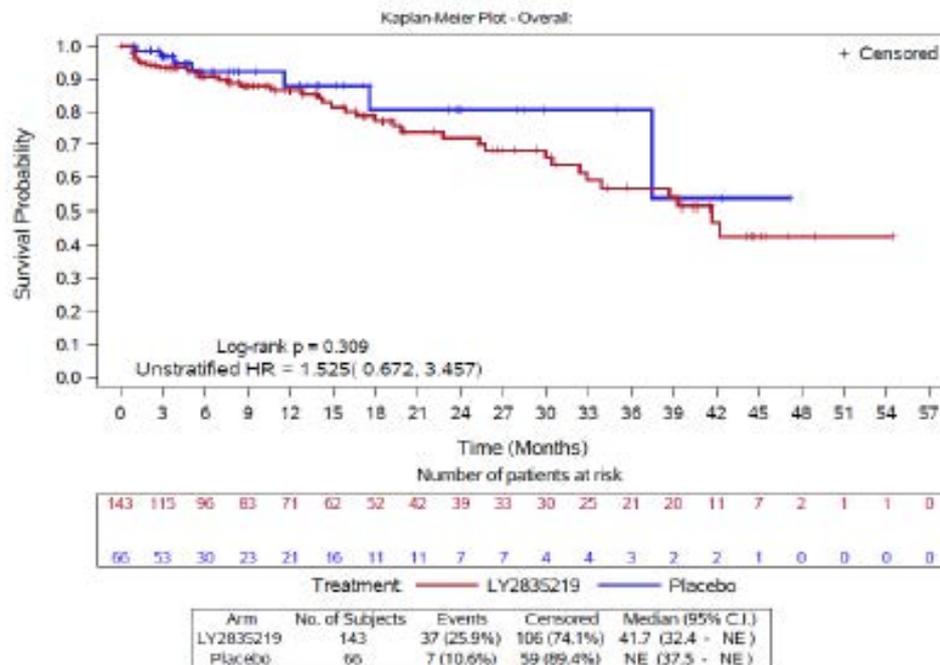


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

C.2.4 – Nebenwirkungen

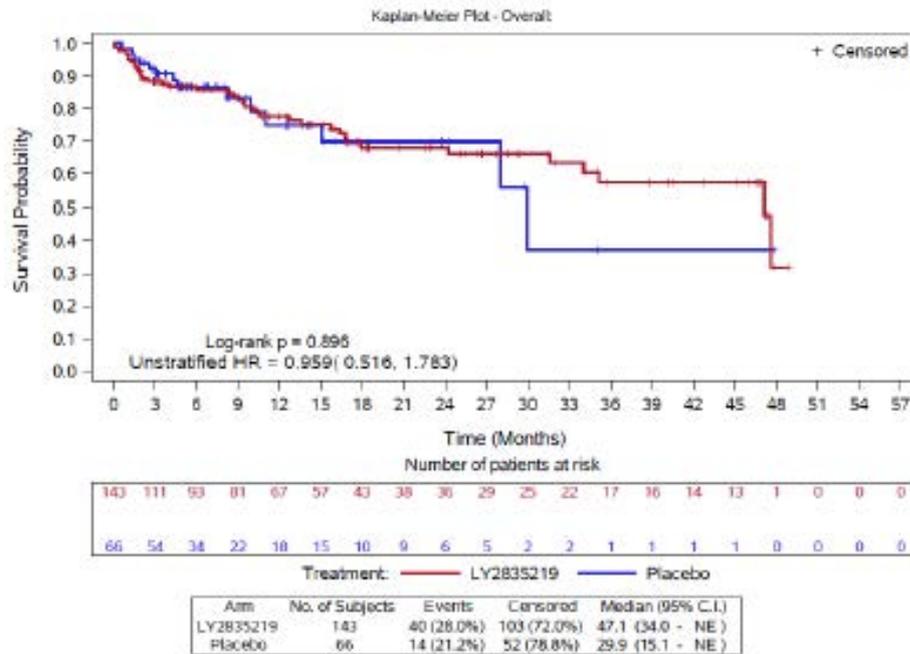


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung B1

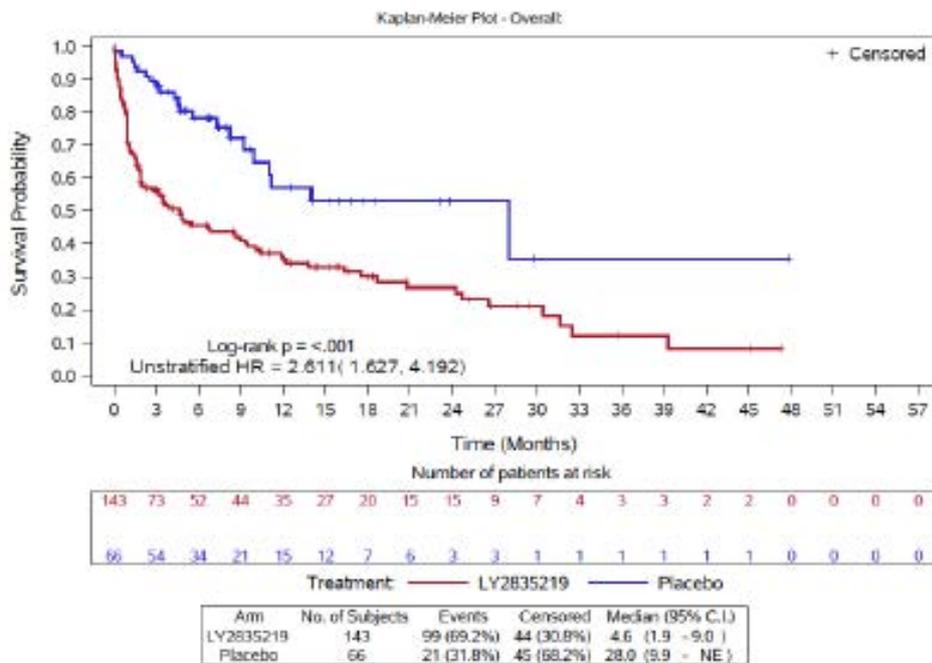


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B1

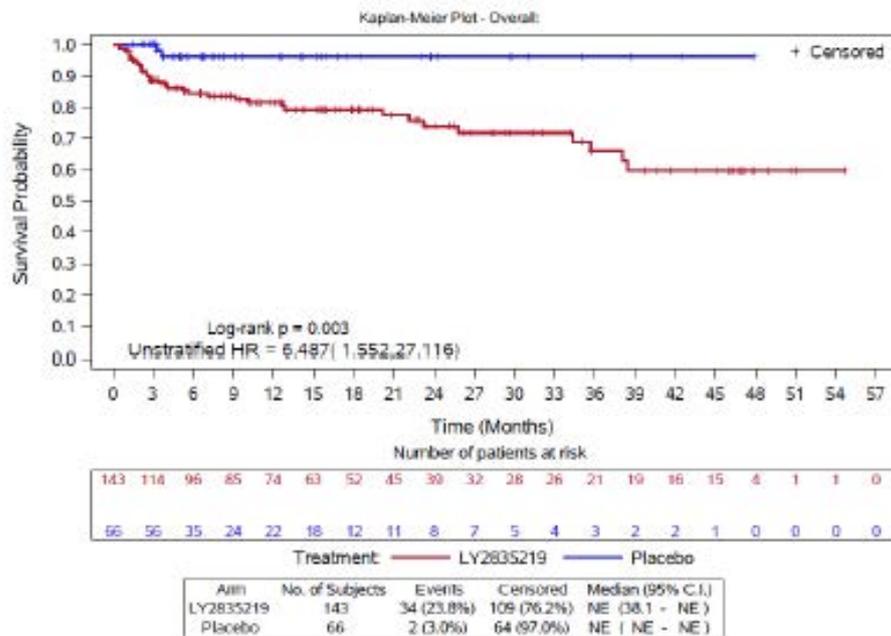


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B1

C.3 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 43: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 143 | Placebo + Fulvestrant N = 66 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate UEs | 140 (97,9) | 59 (89,4) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 88 (61,5) | 7 (10,6) |
| Neutropenie | 71 (49,7) | 3 (4,5) |
| Anämie | 52 (36,4) | 2 (3,0) |
| Leukopenie | 47 (32,9) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 134 (93,7) | 43 (65,2) |
| Diarrhö | 129 (90,2) | 18 (27,3) |
| Abdominalschmerz | 56 (39,2) | 12 (18,2) |
| Übelkeit | 76 (53,1) | 16 (24,2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 98 (68,5) | 34 (51,5) |
| Fatigue | 70 (49,0) | 18 (27,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 74 (51,7) | 17 (25,8) |
| Infektion der oberen Atemwege | 30 (21,0) | 5 (7,6) |
| Untersuchungen | 52 (36,4) | 8 (12,1) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 73 (51,0) | 17 (25,8) |
| Verminderter Appetit | 50 (35,0) | 9 (13,6) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 67 (46,9) | 28 (42,4) |
| Rückenschmerzen | 18 (12,6) | 9 (13,6) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 74 (51,7) | 18 (27,3) |
| Kopfschmerzen | 28 (19,6) | 9 (13,6) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 58 (40,6) | 24 (36,4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 72 (50,3) | 15 (22,7) |
| Gefäßerkrankungen | 36 (25,2) | 17 (25,8) |
| a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 30 % der Patientinnen aufgetreten sind. | | |
| b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 44: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 143 | Placebo + Fulvestrant N = 66 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate SUEs | 40 (28,0) | 14 (21,2) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 9 (6,3) | 2 (3,0) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 13 (9,1) | 4 (6,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 5 (3,5) | 5 (7,6) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 2 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 19.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 45: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 143 | Placebo + Fulvestrant N = 66 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 99 (69,2) | 21 (31,8) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 52 (36,4) | 2 (3,0) |
| Neutropenie | 42 (29,4) | 1 (1,5) |
| Anämie | 12 (8,4) | 1 (1,5) |
| Leukopenie | 13 (9,1) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 38 (26,6) | 2 (3,0) |
| Diarrhö | 25 (17,5) | 0 (0) |
| Abdominalschmerz | 8 (5,6) | 0 (0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 12 (8,4) | 1 (1,5) |
| Fatigue | 9 (6,3) | 1 (1,5) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 14 (9,8) | 4 (6,1) |
| Untersuchungen | 11 (7,7) | 4 (6,1) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 13 (9,1) | 4 (6,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 9 (6,3) | 3 (4,5) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 4 (2,8) | 5 (7,6) |
| Gefäßerkrankungen | 10 (7,0) | 2 (3,0) |
| a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. | | |
| b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 46: Abbrüche wegen UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie SOC ^c PT ^c | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 245 | Placebo + Fulvestrant N = 128 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 34 (23,8) | 2 (3,0) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 6 (4,2) | 0 (0) |
| Neutropenie | 3 (2,1) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 3 (2,1) | 1 (1,5) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 1 (0,7) | 1 (1,5) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 8 (5,6) | 0 (0) |
| Diarrhö | 7 (4,9) | 0 (0) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 2 (1,4) | 0 (0) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (1,4) | 0 (0) |
| <p>a. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente b. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen aufgetreten sind. c. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Anhang D – Ergänzende Darstellung der Studienergebnisse der MONARCH plus-Studie (Gesamtpopulation)

Tabelle 47: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| MONARCH plus, 29.03.2019^a | | | | |
| Mortalität | | | | |
| Gesamtmortalität ^b | 104 | 8 (7,7) | 53 | 9 (17,0) |
| Morbidität | | | | |
| Schmerz (mBPI-SF) | | k. A. | | k. A. |
| Nebenwirkungen | | | | |
| UEs ^{c, d} (ergänzend dargestellt) | 104 | 103 (99,0) | 53 | 39 (73,6) |
| SUEs | 104 | 16 (15,4) | 53 | 4 (7,6) |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | | k. A. | | k. A. |
| Abbruch wegen UEs | | k. A. | | k. A. |
| Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) | | k. A. | | k. A. |
| Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) | | k. A. | | k. A. |
| <p>a. Die Studie MONARCH plus schließt postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren. Die Studie umfasst damit Patientinnen, die für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 2.3). Getrennte Auswertungen für die Teilpopulationen liegen nicht vor.</p> <p>b. Daten zum Gesamtüberleben (operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache) sind noch nicht verfügbar.</p> <p>c. unter Ausschluss der SUEs</p> <p>d. Der Unterschied im Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis zwischen den Armen ist bei einzelnen (für die Klasse der CDK4/6-Inhibitoren typischen) UEs sehr groß (z. B. Diarrhöen [78,9 % im Interventionsarm und 9,4 % im Komparatorarm] oder Neutrophilenzahl erniedrigt [80,8 % im Interventionsarm und im Komparatorarm 18,9 %]).</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; BPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | |

Tabelle 48: Ergebnisse (Morbidity und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala | Abemaciclib + Fulvestrant | | | Placebo + Fulvestrant | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung gegenüber Studienbeginn MW ^b (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung gegenüber Studienbeginn MW ^b (SD) |
| MONARCH plus, 29.03.2019^a | | | | | | |
| Morbidity | | | | | | |
| Symptomatik | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^b | | | | | | |
| Fatigue | 97 | k. A. | 4,19 (1,44) | 51 | k. A. | 1,46 (2,08) |
| Übelkeit und Erbrechen | 97 | k. A. | 4,26 (1,10) | 51 | k. A. | 1,67 (1,65) |
| Schmerzen | 97 | k. A. | -2,82 (1,36) | 51 | k. A. | -0,17 (2,01) |
| Dyspnoe | 97 | k. A. | -1,66 (1,27) | 51 | k. A. | 0,83 (1,92) |
| Schlaflosigkeit | 97 | k. A. | 1,53 (1,59) | 51 | k. A. | -0,44 (2,42) |
| Appetitverlust ^c | 97 | k. A. | 8,67 (1,63) | 51 | k. A. | 1,21 (2,42) |
| Obstipation | 97 | k. A. | -1,63 (1,31) | 51 | k. A. | 0,65 (1,88) |
| Diarrhö ^c | 97 | k. A. | 16,03 (1,26) | 51 | k. A. | -1,80 (1,95) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen ^d | | | | | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 97 | k. A. | -0,35 (1,41) | 51 | k. A. | 3,12 (2,07) |
| körperliche Funktion | 97 | k. A. | -1,11 (1,06) | 51 | k. A. | -2,70 (1,54) |
| Rollenfunktion | 97 | k. A. | -3,76 (1,35) | 51 | k. A. | -2,04 (1,95) |
| emotionale Funktion | 97 | k. A. | 0,43 (1,27) | 51 | k. A. | 0,18 (1,85) |
| kognitive Funktion | 97 | k. A. | -3,52 (1,35) | 51 | k. A. | -1,10 (1,96) |
| soziale Funktion | 97 | k. A. | -2,03 (1,71) | 51 | k. A. | -2,67 (2,44) |
| <p>a. Die Studie MONARCH plus schließt postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren. Die Studie umfasst damit Patientinnen, die für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 2.3). Getrennte Auswertungen für die Teilpopulationen liegen nicht vor.</p> <p>b. Zur Auswertung werden die Skalen und Einzelitems in Werte von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten eine stärkere Symptomatik [51,52].</p> <p>c. Hier zeigen sich auffällige Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant in der Gesamtpopulation.</p> <p>d. Zur Auswertung werden die Skalen in Werte von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten einen besseren Status bzw. eine bessere Funktion [51,52].</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p> | | | | | | |

Anhang E – Weitere Informationen zu Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben), MONARCH 2

E.1 – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Schmerz

Tabelle 49: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abemaciclib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| MONARCH 2, Datenschnitt 20.06.2019 | | | | | |
| Morbidity | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | | | | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^b | 26 | 44,25 [30,51; n. b.] 9 (34,6) | 20 | n. e. [10,59; n. b.] 4 (20,0) | 0,94 [0,28; 3,23]; 0,923 |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^b | 26 | 44,25 [30,51; n. b.] 9 (34,6) | 20 | n. e. [10,59; n. b.] 4 (20,0) | 0,94 [0,28;3,23]; 0,923 |
| Schmerz (mBPI-SF) | | | | | |
| Zeit bis zur Verschlechterung ^c | 26 | 15,95 [1,91; 44,48] 14 (53,8) | 20 | 27,25 [9,44; 45,63] 7 (35,0) | 1,16 [0,46; 2,93]; 0,745 |
| <p>a. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>c. Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte (auf der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) gegenüber Studienbeginn oder Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [33]). In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization</p> | | | | | |

E.2 – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

E.2.1 – Mortalität

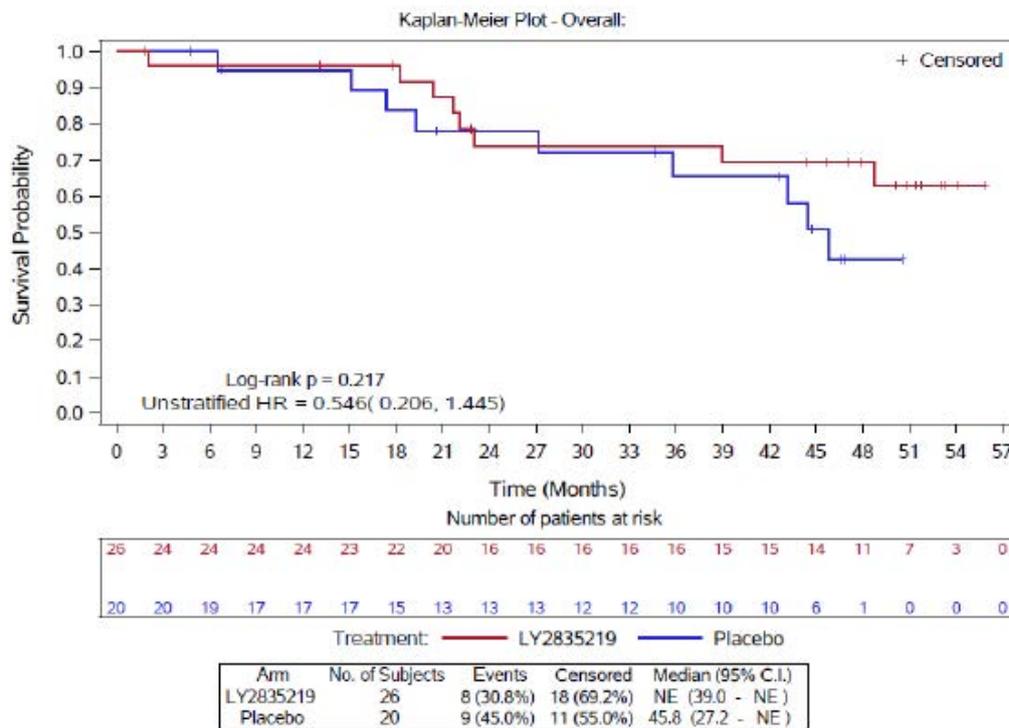


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung B2

E.2.2 – Morbidität

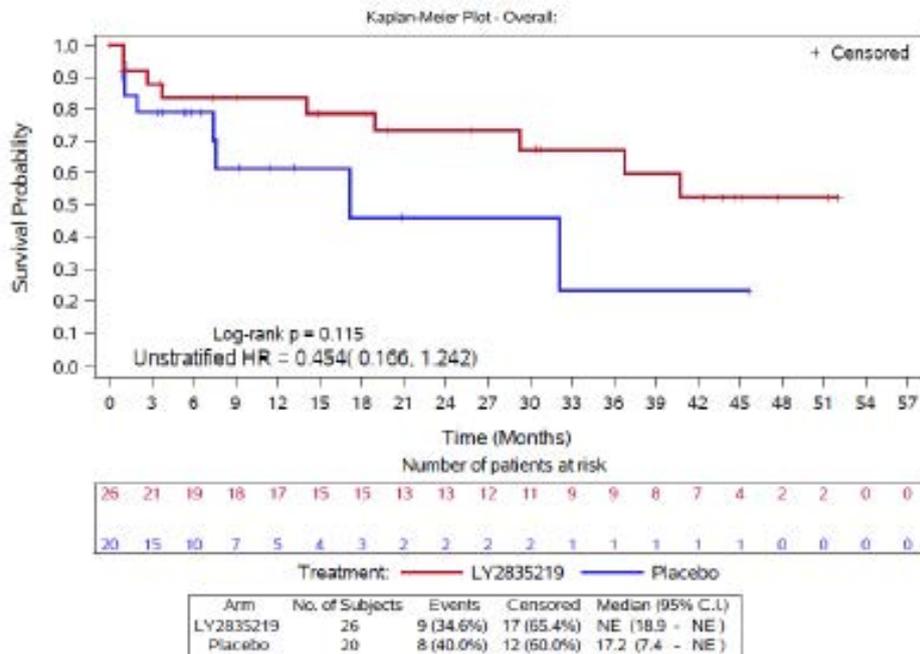


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

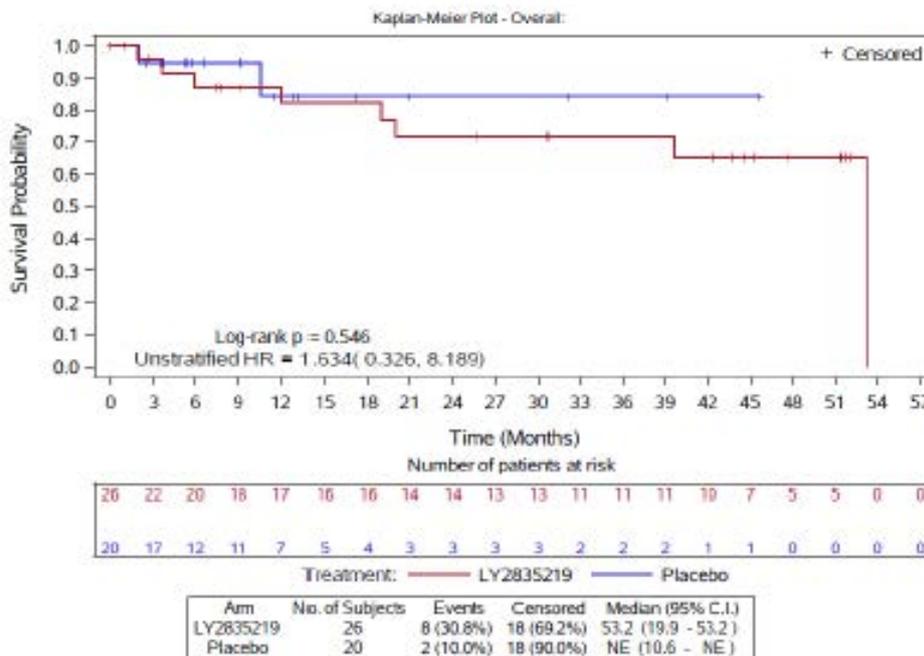


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

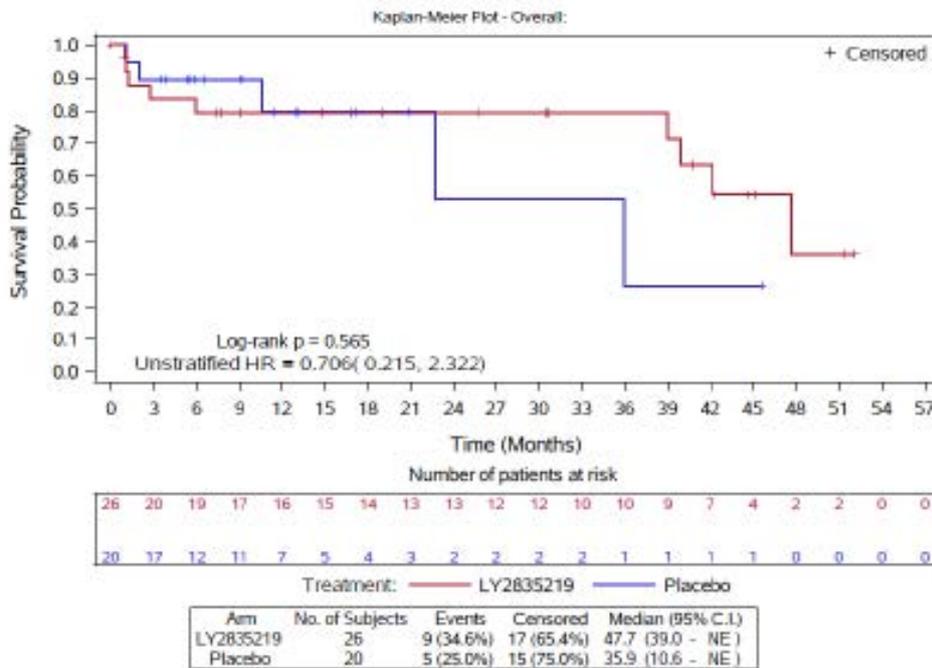


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

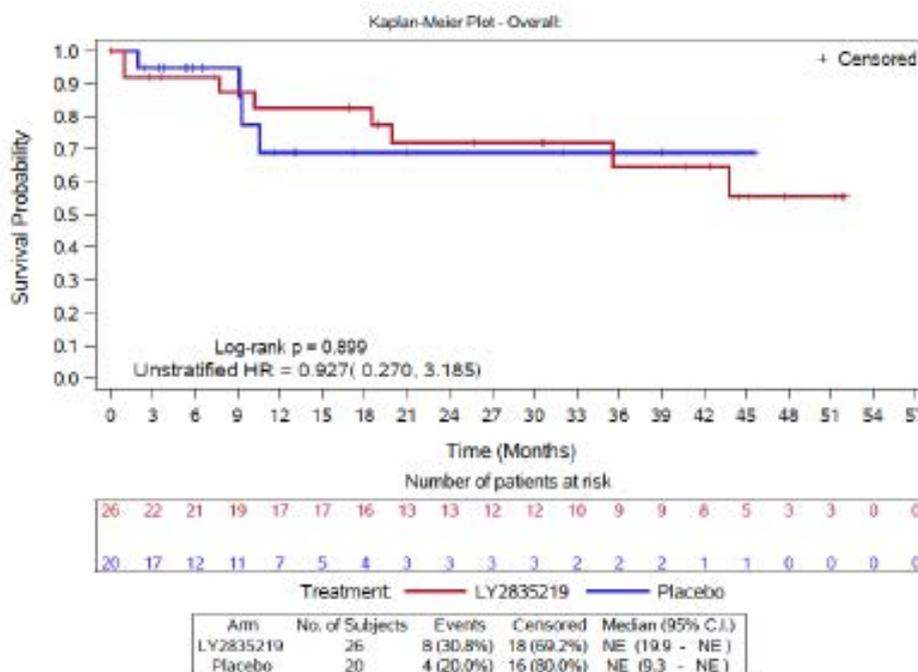


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

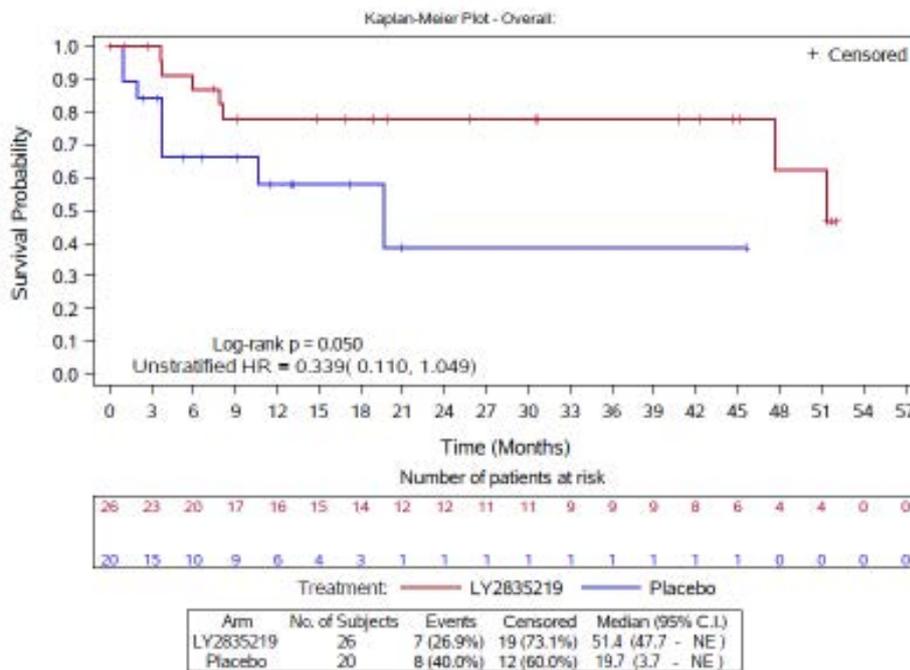


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

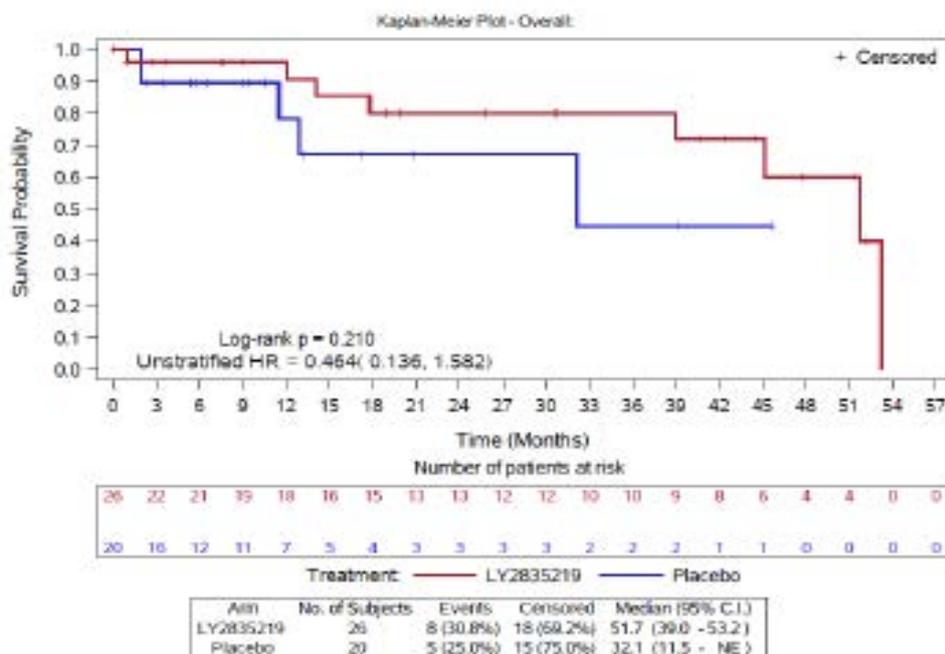


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

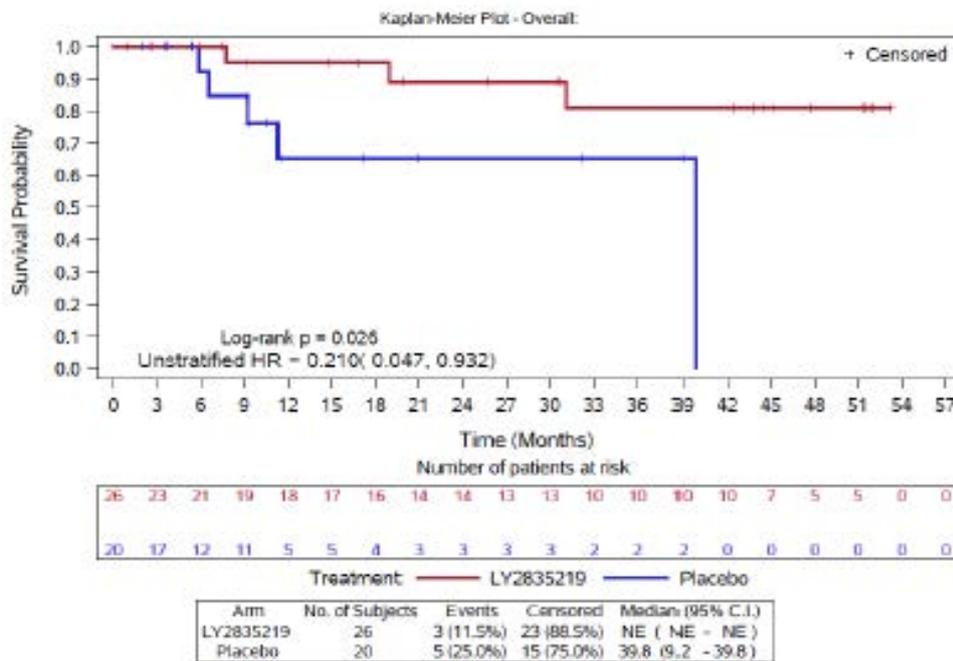


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

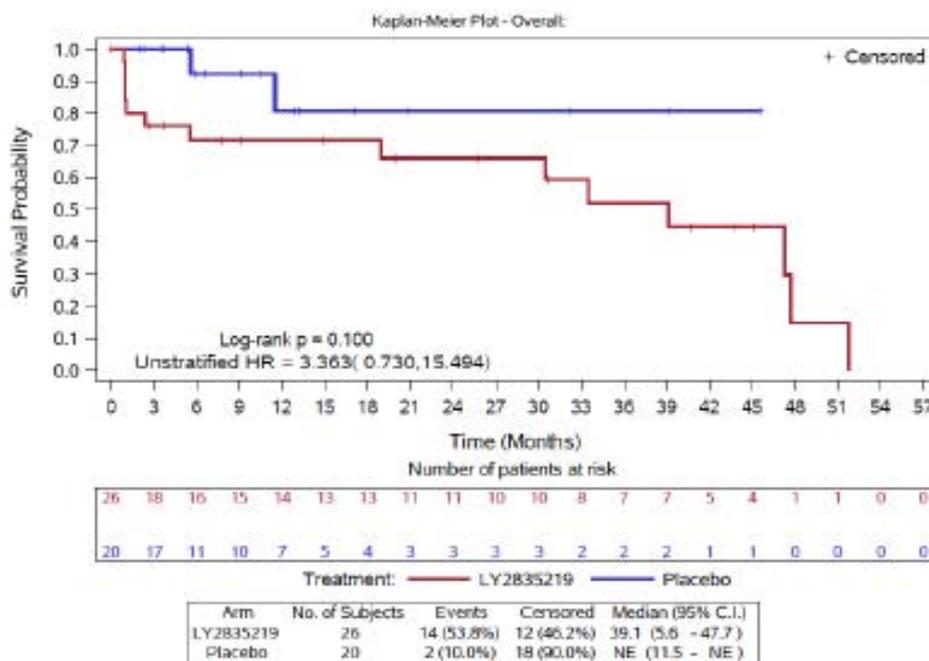


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

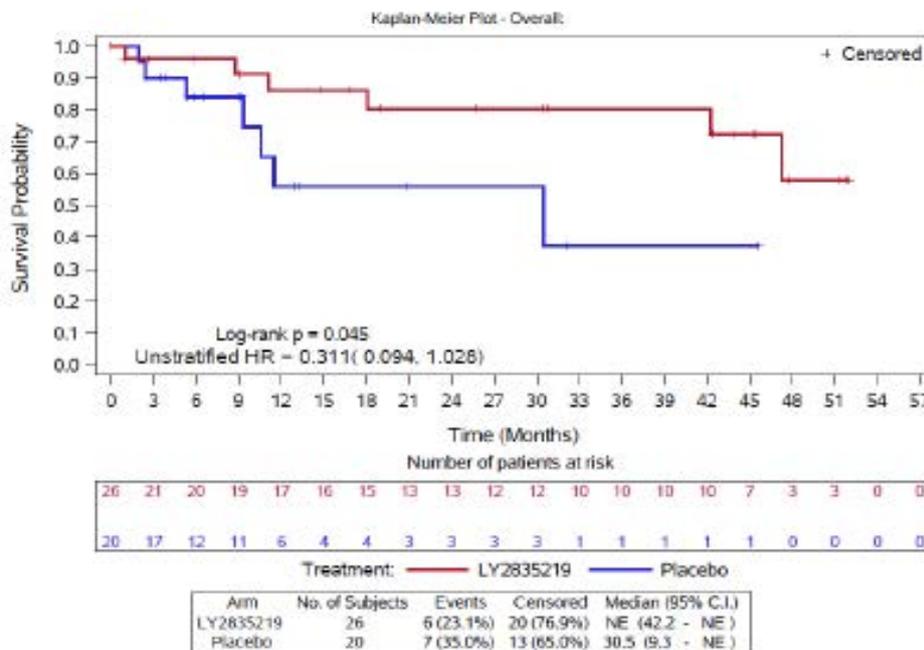


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

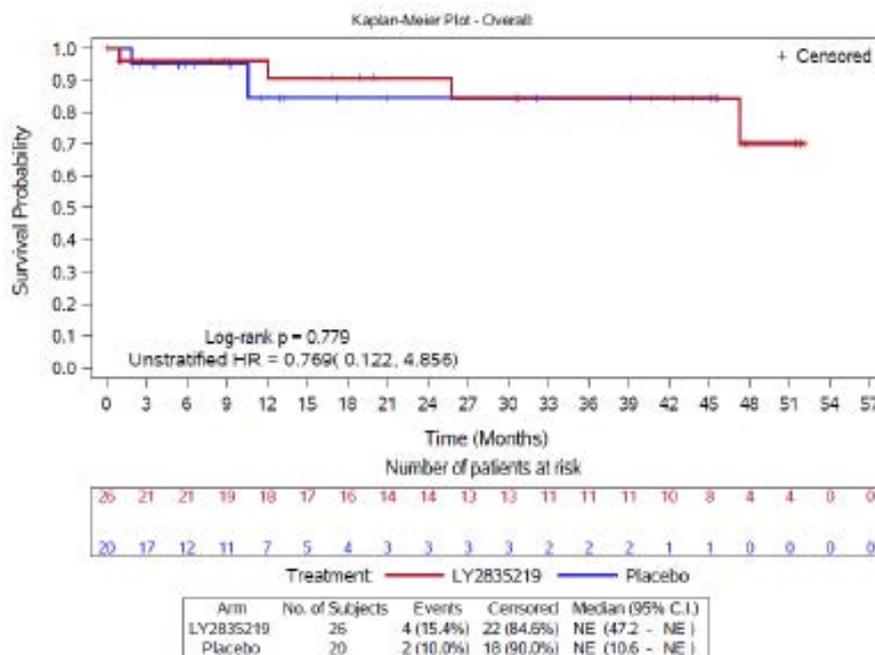


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

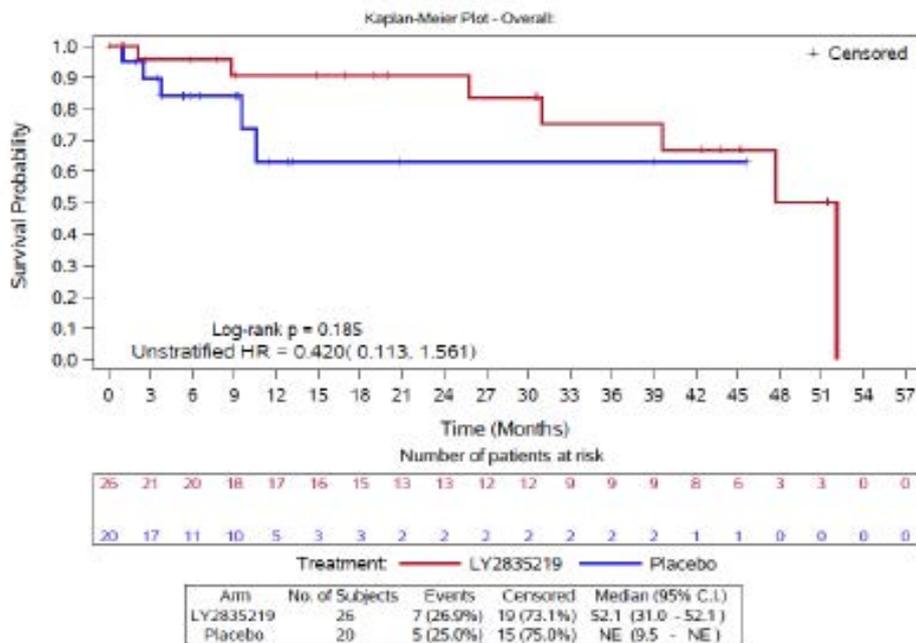


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

E.2.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

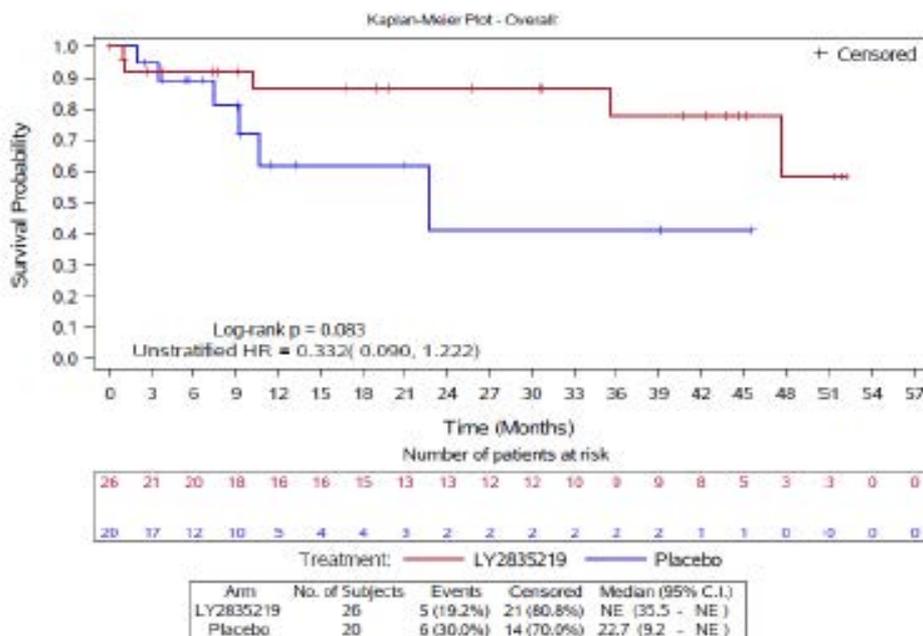


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

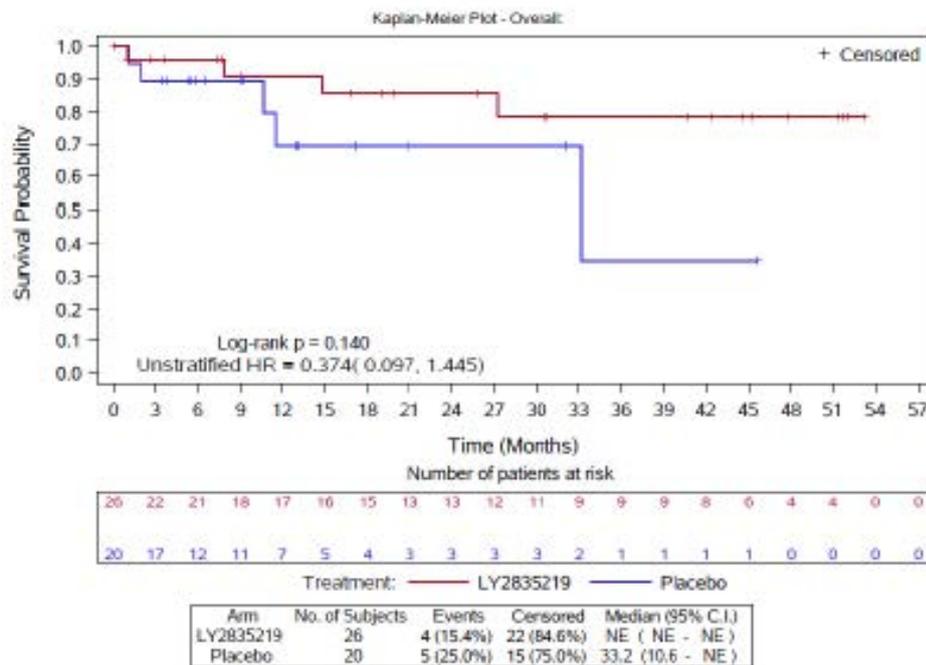


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

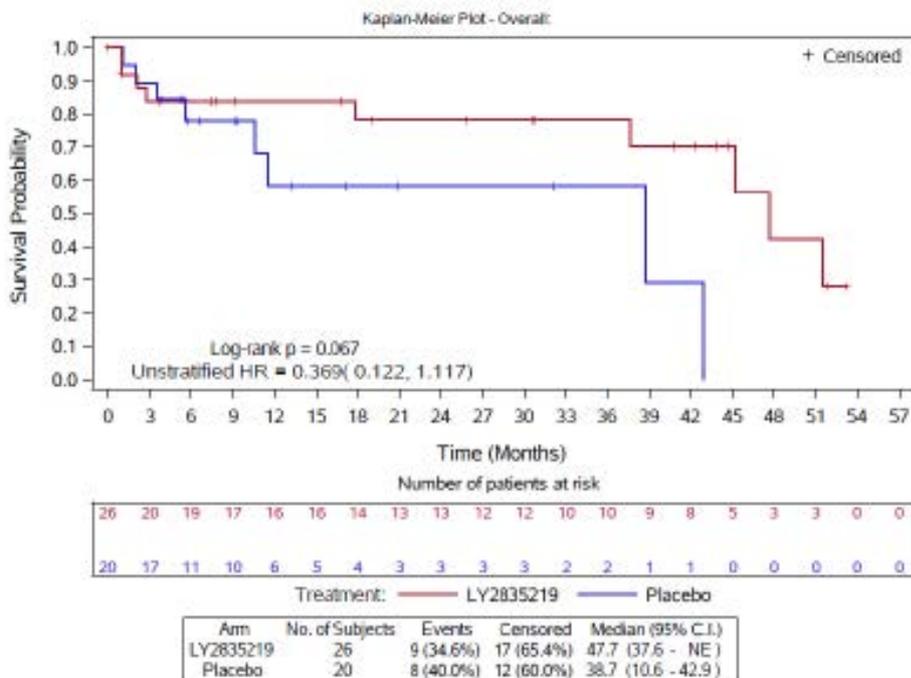


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

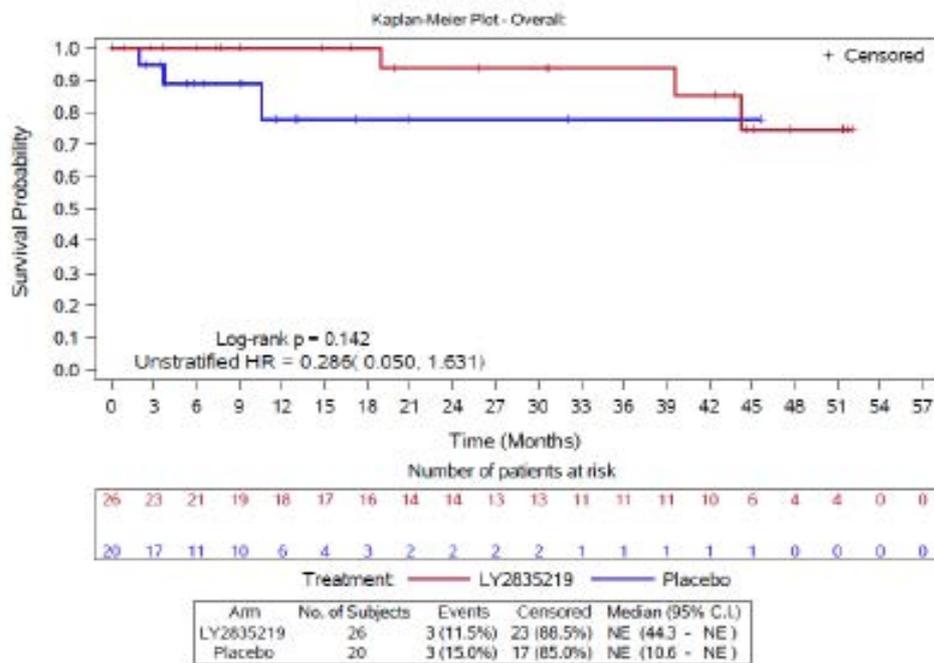


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

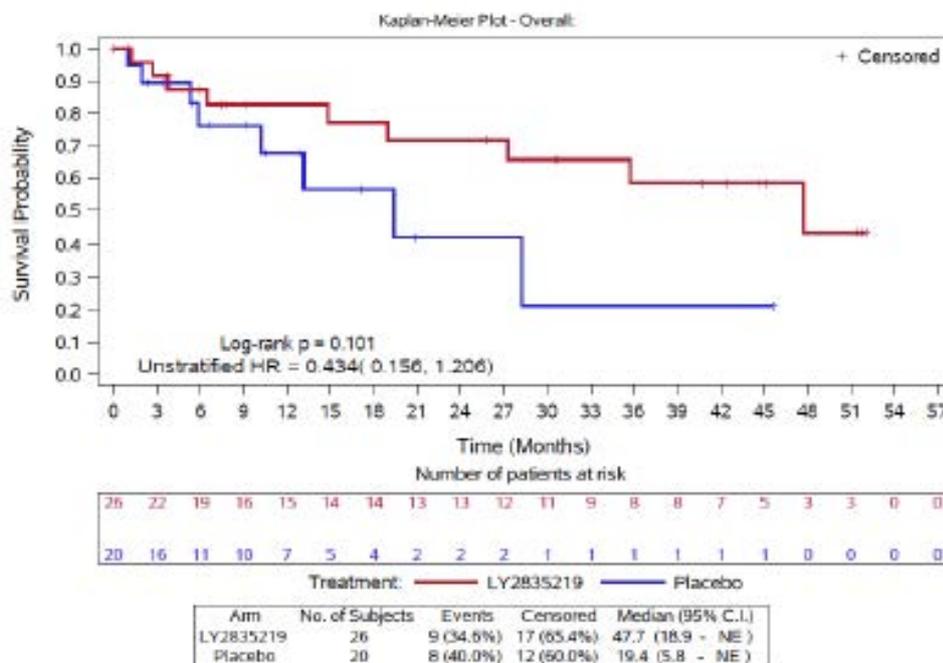


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

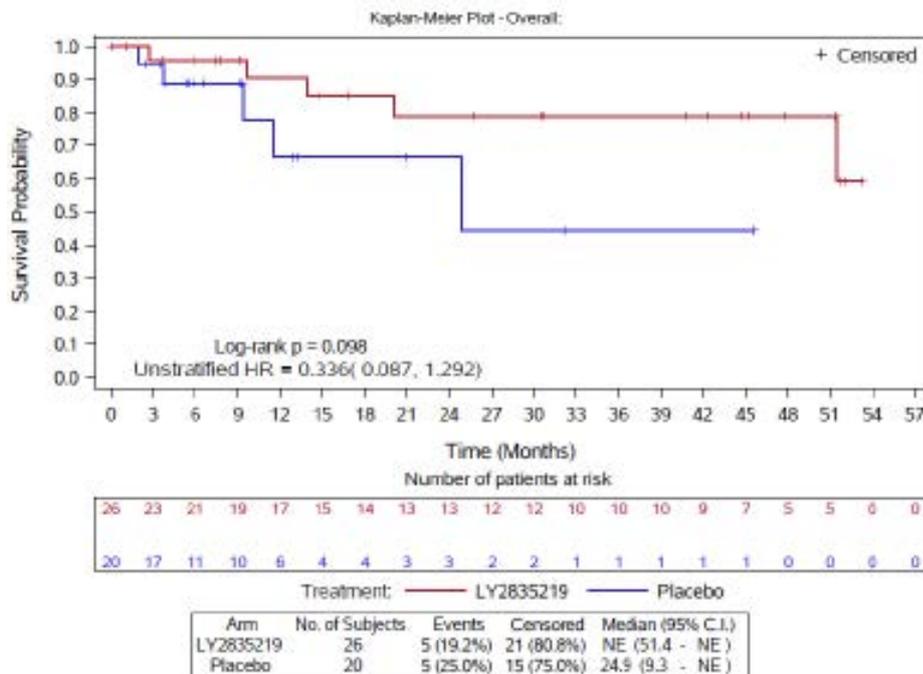


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

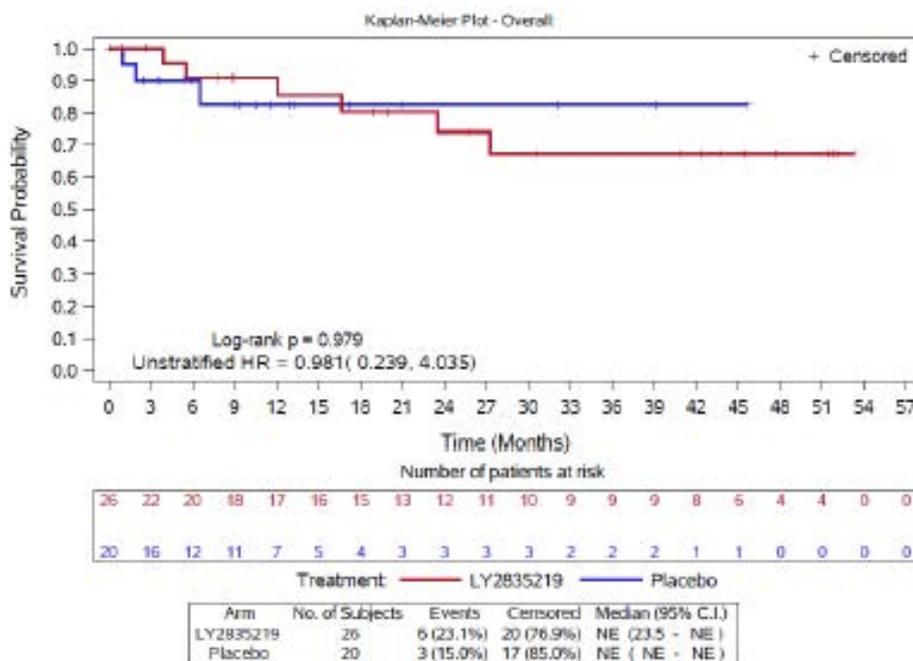


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

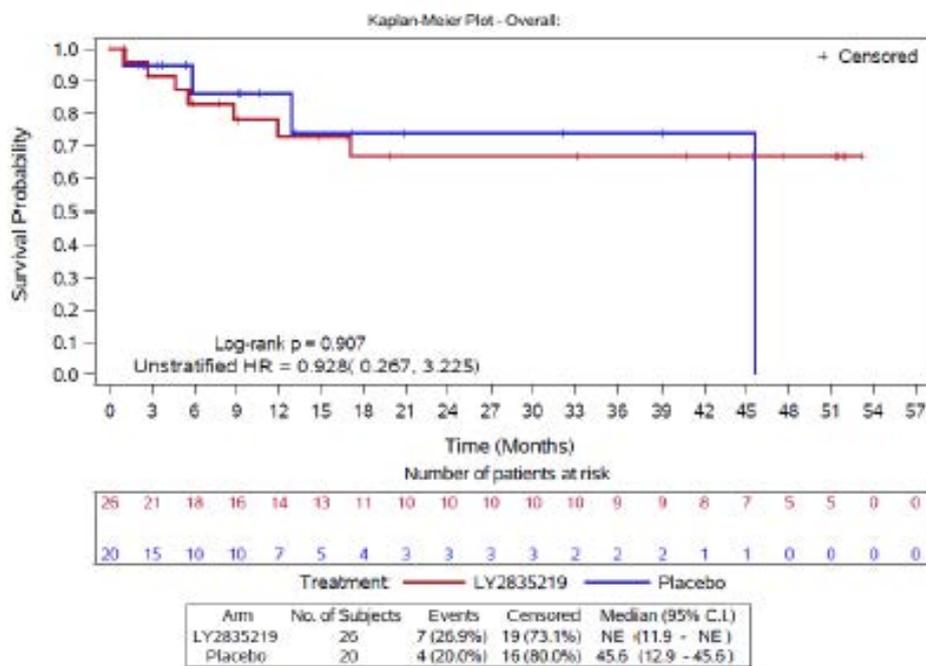


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

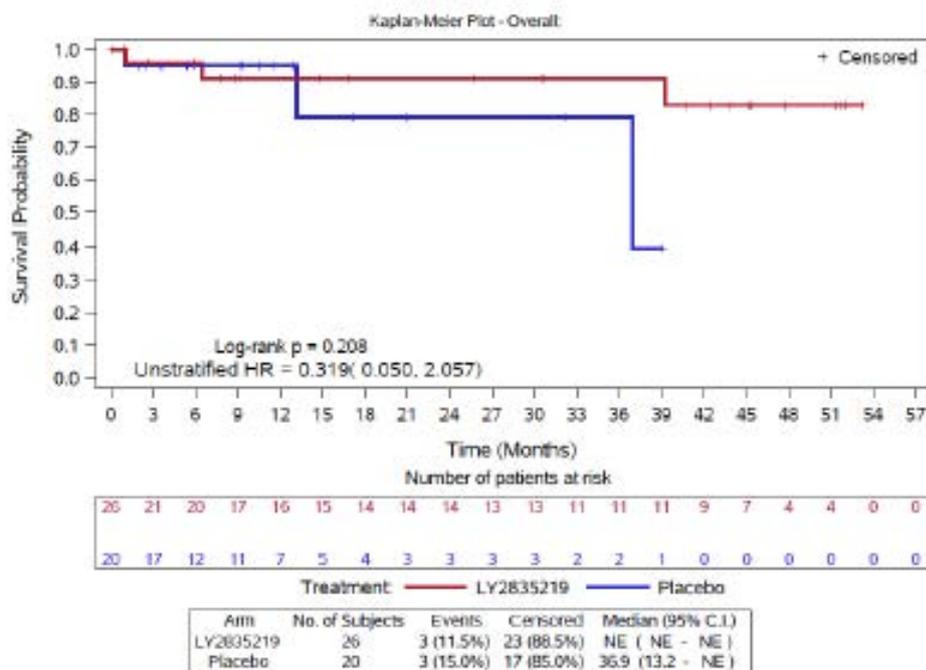


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B2

E.2.4 – Nebenwirkungen

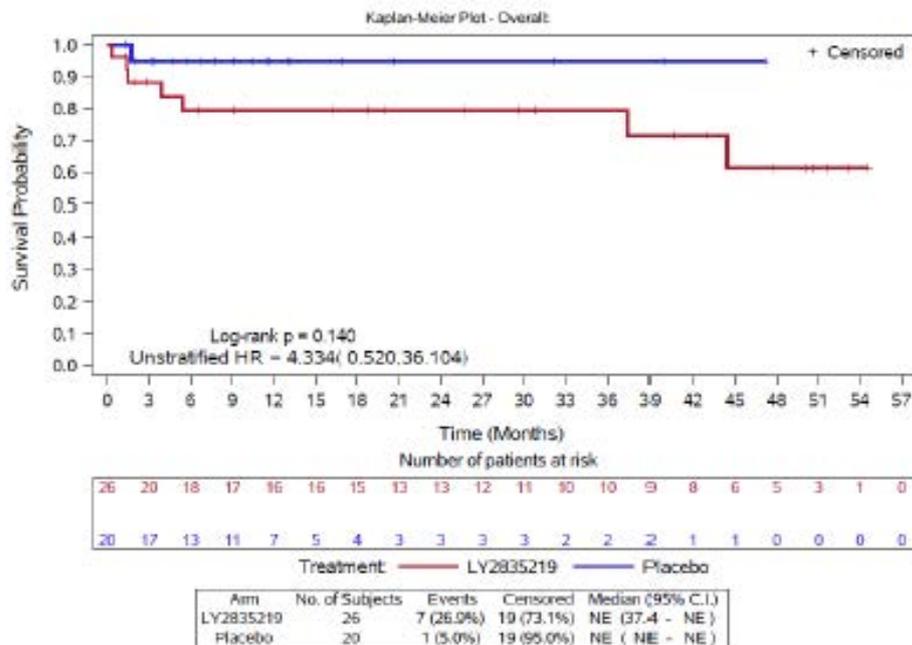


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung B2

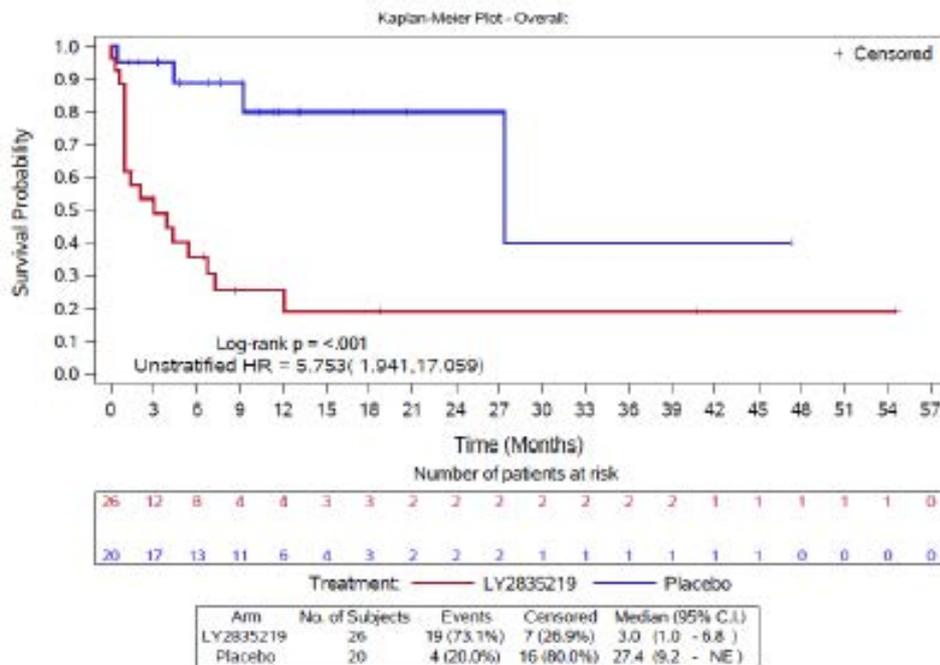


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B2

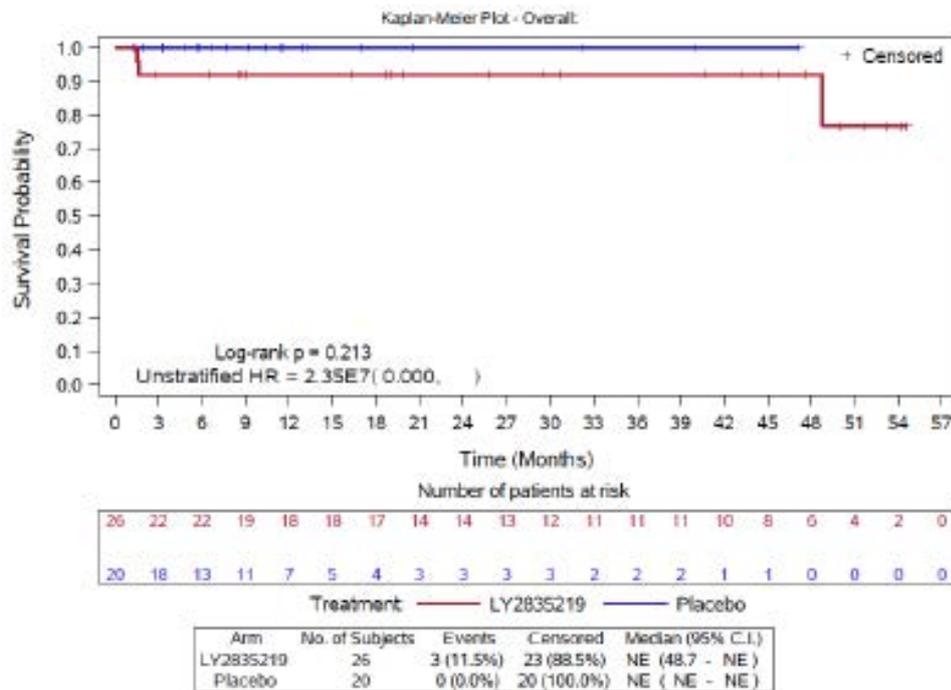


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B2

E.3 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 50: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 26 | Placebo + Fulvestrant N = 20 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate UEs | 25 (96,2) | 19 (95,0) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 20 (76,9) | 3 (15,0) |
| Neutropenie | 17 (65,4) | 2 (10,0) |
| Anämie | 11 (42,3) | 2 (10,0) |
| Leukopenie | 14 (53,8) | 2 (10,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 24 (92,3) | 14 (70,0) |
| Diarrhö | 21 (80,8) | 5 (25,0) |
| Abdominalschmerz | 10 (38,5) | 1 (5,0) |
| Übelkeit | 11 (42,3) | 5 (25,0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 17 (65,4) | 9 (45,0) |
| Fatigue | 5 (19,2) | 5 (25,0) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 12 (46,2) | 5 (25,0) |
| Infektion der oberen Atemwege | 9 (34,6) | 2 (10,0) |
| Untersuchungen | 11 (42,3) | 4 (20,0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 4 (15,4) | 4 (20,0) |
| Verminderter Appetit | 3 (11,5) | 2 (10,0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 17 (65,4) | 7 (35,0) |
| Rückenschmerzen | 8 (30,8) | 3 (15,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 16 (61,5) | 8 (40,0) |
| Kopfschmerzen | 11 (42,3) | 5 (25,0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 5 (19,2) | 4 (20,0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 16 (61,5) | 4 (20,0) |
| Gefäßerkrankungen | 11 (42,3) | 3 (15,0) |
| a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 30 % der Patientinnen aufgetreten sind. | | |
| b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 51: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 26 | Placebo + Fulvestrant N = 20 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate SUEs | 7 (26,9) | 1 (5,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 2 (7,7) | 0 (0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 2 (7,7) | 0 (0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 1 (3,8) | 1 (5,0) |
| Knochenschmerzen | 0 (0) | 1 (5,0) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 2 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 52: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 26 | Placebo + Fulvestrant N = 20 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 19 (73,1) | 4 (20,0) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 14 (53,8) | 0 (0) |
| Neutropenie | 14 (53,8) | 0 (0) |
| Anämie | 2 (7,7) | 0 (0) |
| Leukopenie | 8 (30,8) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 4 (15,4) | 0 (0) |
| Diarrhö | 2 (7,7) | 0 (0) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 (0) | 2 (10,0) |
| Nasopharyngitis | 0 (0) | 1 (5,0) |
| Cellulitis | 0 (0) | 1 (5,0) |
| Untersuchungen | 2 (7,7) | 1 (5,0) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 2 (7,7) | 0 (0) |
| Gamma-Glutamyltransfe-rase erhöht | 0 (0) | 1 (5,0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 1 (3,8) | 1 (5,0) |
| Knochenschmerzen | 0 (0) | 1 (5,0) |
| Gefäßerkrankungen | 1 (3,8) | 1 (5,0) |
| a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. | | |
| b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 53: Abbrüche wegen UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

| Studie SOC ^c PT ^c | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| | Abemaciclib + Fulvestrant N = 26 | Placebo + Fulvestrant N = 20 |
| MONARCH 2 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 3 (11,5) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 1 (3,8) | 0 (0) |
| Neutropenie | 1 (3,8) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 1 (3,8) | 0 (0) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 1 (3,8) | 0 (0) |
| <p>a. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente b. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen aufgetreten sind. c. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |