



IQWiG-Berichte – Nr. 1420

**Abemaciclib
(Mammakarzinom; adjuvante
Therapie) –**

**Addendum zum Auftrag A22-51
(Dossierbewertung)**

Addendum

Auftrag: A22-96
Version: 1.0
Stand: 23.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Addendum zum Auftrag A22-51

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.09.2022

Interne Auftragsnummer

A22-96

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kai Lucaßen
- Erika Baumbach
- Daniela Preukschat
- Anke Schulz

Schlagwörter

Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03155997

Keywords

Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03155997

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Hintergrund der nachgereichten Auswertungen	2
2.2 Relevanzeinschätzung der nachgereichten Auswertungen	2
2.3 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen	3
2.3.1 Verzerrungspotenzial.....	3
2.3.2 Ergebnisse.....	3
2.3.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	5
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	5
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	5
2.4 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	6
2.4.1 Verzerrungspotenzial.....	6
2.4.2 Ergebnisse.....	7
2.4.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	9
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	9
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	9
2.5 Zusammenfassung	11
3 Literatur	12
Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	8
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	10
Tabelle 5: Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 6: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität; ergänzende Darstellung) – RCT direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	13
Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität; ergänzende Darstellung) – RCT direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
FACT-ES	Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
ESS	Endocrine Symptom Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.09.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-51 (Abemaciclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen der Studie MONARCH-E zu den Skalen EQ-5D VAS, Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – Breast (FACT-B), – General (FACT-G), – Endocrine Symptoms (FACT-ES 19), endokrine Symptomskala (ESS-18) und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue, in denen Follow-up-Beobachtungen für Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch der zeitlich entsprechenden Visite, d. h. einem entsprechenden Zeitfenster gemäß des Auftretens nach Randomisierung, zugeordnet wurden, unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2].

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

2 Bewertung

2.1 Hintergrund der nachgereichten Auswertungen

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie wurde die Studie MONARCH-E herangezogen, in der die Kombination Abemaciclib + endokrine Therapie mit einer endokrinen Therapie verglichen wird. Für die Endpunkte zur Symptomatik (FACIT-Fatigue), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B, FACT-ES) lagen im Dossier des pU Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor. Dabei ordnete der pU Werte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Randomisierung erhoben wurden, konstruierten Zeitpunkten zu. Diese Zeitpunkte wurden als 30-Tage-, 6-Monats- und 12-Monats-Follow-up bezeichnet. Dabei ergibt sich der tatsächliche Beobachtungszeitpunkt pro Patientin durch den individuellen Zeitpunkt des Behandlungsendes zzgl. der jeweiligen Follow-up-Zeit (von 30 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten) und nicht durch den zeitlichen Abstand zu Studienbeginn, sodass keine für alle Patientinnen einheitlichen Auswertungszeitpunkte ab Studienbeginn vorlagen. Diese relativ zum Behandlungsende festgelegten konstruierten Zeitpunkte können sich sowohl innerhalb eines Behandlungsarms wie auch zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, die erforderliche Gleichheit der Auswertungszeitpunkte zwischen den Armen war damit nicht mehr gegeben. Darüber hinaus waren im Dossier des pU keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen verfügbar, die in die MMRM-Analysen gingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die in Kapitel 1 genannten Skalen Auswertungen vorgelegt, bei denen die Follow-up-Beobachtungen für Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch einer Visite zugeordnet wurden, wenn sie in einem entsprechenden, nicht genannten Zeitfenster gemäß des Auftretens nach Randomisierung zugeordnet werden konnten [3]. Zudem gab der pU im Rahmen der mündlichen Anhörung an, dass die in den Ergebnistabellen angegebenen Anzahlen von Patientinnen mit Werten zu Baseline der Anzahl der Patientinnen entspricht, die insgesamt Daten zu den MMRM-Analysen beitrugen [4].

2.2 Relevanzeinschätzung der nachgereichten Auswertungen

Wie in der Dossierbewertung A22-51 beschrieben, werden die Endpunkte Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und FACT-ES, für die Nutzenbewertung herangezogen. Der FACT-G wird dabei als Subskala des FACT-B bzw. FACT-ES ergänzend dargestellt [5,6].

Der FACT-ES beinhaltet neben dem FACT-G die endokrinen Symptomskala ESS-19. Der pU legt statt des Gesamtscores nur die Ergebnisse der Subskala ESS-19 vor, bezeichnet diese jedoch als FACT-ES 19. Analog zu den Vorgaben zur Auswertung des FACT-ES ist für die Nutzenbewertung der Gesamtscore relevant. Die separate Betrachtung der Subskala ESS-19 ist

nicht adäquat. Die ebenfalls nachgereichte Subskala ESS-18 entspricht der um die letzte Frage gekürzten Skala ESS-19. Diese Form der Auswertung entspricht ebenfalls nicht den Vorgaben zur Auswertung des FACT-ES. Die ESS-19 und die ESS-18 werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse zu ESS-19 und ESS-18 werden ergänzend im Anhang A dargestellt.

2.3 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

2.3.1 Verzerrungspotenzial

Für die Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen) wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der nachgereichten Endpunkte zu Symptomatik (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) als hoch eingestuft. Dies ist hauptsächlich dadurch begründet, dass die fehlende Verblindung der Studie zu einer Beeinflussung der subjektiven, patientenberichteten Endpunkte führen kann und dadurch, dass ein bedeutsamer Anteil der Teilpopulation (ca. 25 %) nicht in die Analysen eingeschlossen wurde.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte zu Symptomatik (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.3.2 Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die nachgereichten Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zusammen (Fragestellung 1).

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

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie			Endokrine Therapie			Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW ^b (SE)	
MONARCH-E							
Morbidity							
Symptomatik (FACIT- Fatigue) ^c	476	40,35 (9,18)	-0,86 (0,28)	467	40,33 (8,84)	0,75 (0,28)	-1,60 [-2,39; -0,82]; < 0,001; -0,26 [-0,39; -0,13]
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^d	478	77,47 (15,05)	1,92 (0,47)	471	78,50 (15,39)	2,51 (0,48)	-0,59 [-1,91; 0,73]; 0,380
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-B (Gesamtscore) ^e	489	106,47 (17,11)	-1,53 (0,54)	477	105,86 (17,26)	1,13 (0,55)	-2,67 [-4,18; -1,15]; < 0,001; -0,22 [-0,35; -0,10]
FACT-G (Gesamtscore) ^f	490	83,37 (13,41)	-1,70 (0,44)	477	82,84 (13,77)	0,32 (0,44)	-2,02 [-3,24; -0,80]; 0,001; -0,21 [-0,33; -0,08]
<p>a. Diejenigen der prämenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (553 vs. 535), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen</p> <p>b. MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pU formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor.</p> <p>f. Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor.</p> <p>BCS: brustkrebspezifische Subskala; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB: Funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden</p>							

Morbidität

Symptomatik (FACIT-Fatigue)

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die nachgereichten Ergebnisse liegen keine Subgruppenanalysen vor.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Da sich aus den nachgereichten Auswertungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen ergibt, wird auf eine tabellarische Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene verzichtet. Der Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 2 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Neutropenie, Diarrhö, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ hepatische Ereignisse (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils UEs): Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen) aus der Dossierbewertung A22-51 ändert sich durch die nachgereichten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten nicht. Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nun verwertbare Daten vor, hier zeigen sich keine relevanten positiven oder negativen Effekte.

2.4 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

2.4.1 Verzerrungspotenzial

Für die Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der nachgereichten Endpunkte zu Symptomatik (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) als hoch eingestuft. Dies ist hauptsächlich dadurch begründet, dass die fehlende Verblindung der Studie zu einer Beeinflussung der subjektiven, patientenberichteten Endpunkte führen kann und dadurch, dass ein bedeutsamer Anteil der Teilpopulation (ca. 20 %) nicht in die Analysen eingeschlossen wurde.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte zu Symptomatik (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.4.2 Ergebnisse

Tabelle 3 fasst die nachgereichten Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zusammen (Fragestellung 2).

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie			Endokrine Therapie			Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW ^b (SE)	
MONARCH-E							
Morbidity							
Symptomatik (FACIT- Fatigue) ^c	1075	40,22 (9,39)	-1,16 (0,19)	1077	39,54 (9,58)	0,47 (0,19)	-1,63 [-2,16; -1,10]; < 0,001; -0,26 [-0,34; -0,17]
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^d	1090	78,16 (16,34)	-0,21 (0,31)	1092	78,53 (14,92)	1,25 (0,31)	-1,46 [-2,33; -0,59]; 0,001; -0,14 [-0,23; -0,06]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-B (Gesamtscore) ^e	1105	108,31 (18,20)	-2,08 (0,37)	1110	107,72 (17,91)	-0,10 (0,37)	-1,98 [-3,00; -0,96]; < 0,001; -0,16 [-0,25; -0,08]
FACT-G (Gesamtscore) ^f	1107	84,38 (14,38)	-2,29 (0,30)	1110	83,96 (14,16)	-0,75 (0,29)	-1,54 [-2,35; -0,72]; < 0,001; -0,16 [-0,24; -0,07]
<p>a. Diejenigen der postmenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (1284 vs. 1264), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen</p> <p>b. MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pU formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es lagen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor.</p> <p>f. Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es lagen keine Auswertungen zu den Subskalen vor.</p> <p>BCS: brustkrebspezifische Subskala; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB: Funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden</p>							

Morbidität

Symptomatik (FACIT-Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, und Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die nachgereichten Ergebnisse liegen keine Subgruppenanalysen vor.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Da sich aus den nachgereichten Auswertungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen ergibt, wird auf eine tabellarische Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene verzichtet. Der Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ ILD/Pneumonitis (SUEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Neutropenie, Diarrhö, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Hypokaliämie, Fatigue, Hepatische Ereignisse (jeweils schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ venöse Thromboembolie (schwere UEs): - Alter \geq 65: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Arthralgie (PT, UEs): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Alopezie, Schwindelgefühl, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeweils PT, UEs): Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) aus der Dossierbewertung A22-51 ändert sich durch die nachgereichten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten nicht. Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nun verwertbare Daten vor, hier zeigen sich keine relevanten positiven oder negativen Effekte.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Abemaciclib aus der Dossierbewertung A22-51 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Abemaciclib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-51 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	postmenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Anastrozol oder ▪ Exemestan ▪ in Sequenz nach Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
3	Männer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-51_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Eli Lilly. Abemaciclib (Verzenios); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/824/>.
3. Eli Lilly. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1394: Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/824/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Abemaciclib (D-811); mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-824/2022-09-05_Wortprotokoll_Abemaciclib_D-811.pdf.
5. FACIT group. Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast [online]. [Zugriff: 12.09.2022]. URL: <https://www.facit.org/measures/FACT-B>.
6. FACIT group. Functional Assessment of Cancer Therapy - Endocrine Symptoms [online]. [Zugriff: 12.09.2022]. URL: <https://www.facit.org/measures/FACT-ES>.

Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 6: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität; ergänzende Darstellung) – RCT direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie Endpunkt- kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie			Endokrine Therapie			Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
MONARCH-E							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
ESS-19 ^c	491	60,32 (9,59)	-3,07 (0,32)	478	59,84 (9,76)	-1,59 (0,32)	-1,47 [-2,37; -0,58]; 0,001; -0,21 [-0,33; -0,08]
ESS-18 ^d	491	57,65 (8,95)	-3,09 (0,30)	478	57,20 (9,01)	-1,63 (0,31)	-1,46 [-2,31; -0,62]; < 0,001; -0,22 [-0,34; -0,09]
<p>a. Diejenigen der prämenopausalen Patientinnenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (553 vs. 535), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen</p> <p>b. MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pU formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.</p> <p>c. Vom pU als FACT-ES 19 bezeichnet. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 76).</p> <p>d. vom pU zusätzlich aufgeführte Auswertung des um die letzte Frage gekürzten ESS-19-Fragebogens</p> <p>ESS: Endocrine Symptom Scale; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität; ergänzende Darstellung) – RCT direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie Endpunkt- kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie			Endokrine Therapie			Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
MONARCH-E							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
ESS-19 ^c	1107	63,70 (8,67)	-2,27 (0,19)	1109	63,09 (8,87)	-1,39 (0,18)	-0,88 [-1,40; -0,37]; < 0,001; -0,14 [-0,23; -0,06]
ESS-18 ^d	1107	61,07 (7,98)	-2,10 (0,17)	1109	60,58 (8,20)	-1,14 (0,17)	-0,97 [-1,44; -0,49]; < 0,001; -0,17 [-0,25; -0,09]
<p>a. Diejenigen der postmenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (1284 vs. 1264), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen</p> <p>b. MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pU formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.</p> <p>c. Vom pU als FACT-ES 19 bezeichnet. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 76).</p> <p>d. vom pU zusätzlich aufgeführte Auswertung des um die letzte Frage gekürzten ESS-19-Fragebogens</p> <p>ESS: Endocrine Symptom Scale; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							