

IQWiG-Berichte – Nr. 719

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-73
Version: 1.0
Stand: 30.01.2019

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:

29.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-73

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:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Gertrud Egger
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Matthias Maiworm
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02107703

Keywords: Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02107703

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	14
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	16
2.3.1 Eingeschlossene Studien	16
2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	18
2.4.1 Studiencharakteristika	18
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	27
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	28
2.4.2.3 Ergebnisse.....	30
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	34
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	34
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	34
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	37
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	38
2.5 Fragestellung A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	39
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	39
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien.....	39
2.6 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	39
2.6.1 Studiencharakteristika	39
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	41
2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	41
2.6.2.2 Verzerrungspotenzial	42

2.6.2.3	Ergebnisse.....	44
2.6.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	48
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
2.6.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	48
2.6.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	51
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	52
2.7	Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.....	53
2.7.1	Ergebnisse zum Zusatznutzen	53
2.7.2	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
2.7.3	Liste der eingeschlossenen Studien.....	53
2.8	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	53
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	56
2.9.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	56
2.9.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	57
2.9.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	58
2.9.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	58
2.9.3.2	Studienpool	59
2.9.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	59
2.9.4.1	Studiendesign und Population	59
2.9.4.2	Verzerrungspotenzial	60
2.9.4.3	Ergebnisse.....	62
2.9.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	62
2.9.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	62
2.9.4.3.3	Studienergebnisse.....	71
2.9.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	71
2.9.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	72
2.9.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	72
2.9.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	72
2.9.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	72
2.9.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	72

2.9.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	73
2.9.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	74
2.9.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	74
2.9.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	74
2.9.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	74
2.9.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	74
3	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	75
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	75
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	75
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	75
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	76
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	82
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	82
3.2.1	Behandlungsdauer	83
3.2.2	Verbrauch	84
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	84
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	85
3.2.6	Versorgungsanteile	85
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	85
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	87
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	87
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	90
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	91
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
5	Literatur	97
Anhang A – Ergänzende Informationen zu postmenopausalen Patientinnen (Fragestellung A1 und B1 gemeinsam).....		103

Anhang B – Studie MONARCH 2, Angaben zum Studienverlauf (Gesamtpopulation).....	106
Anhang C – MONARCH 2 endokrin naive Patientinnen	107
Anhang D – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	5
Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	17
Tabelle 6: Relevante Teilpopulationen der vom pU vorgelegten Studie MONARCH 2	17
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	20
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	25
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	26
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1)	28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1)	29
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1)	31
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1)	36
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung A1)	37
Tabelle 16: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1)	42
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1)	43
Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1)	45
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1)	50
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung B1)	51

Tabelle 21: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	54
Tabelle 22: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	88
Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	90
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin	91
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation (postmenopausale Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellungen A1 und B1 gemeinsam)	103
Tabelle 26: Ergänzende Darstellung: patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm (postmenopausale Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1 und B1 gemeinsam)	105
Tabelle 27: Angaben zum Studienverlauf (Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	106
Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	107
Tabelle 29: Angaben zum Studienverlauf (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	108
Tabelle 30: Ergebnisse (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	109
Tabelle 31: Ergänzende Darstellung: patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 2. Fragestellung A1	111
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 2. Fragestellung B1	112

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
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
mBPI-SF	modified Brief Pain Inventory-Short Form
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuellen 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 29.10.2018 übermittelt.

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 2.6	<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
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments 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 [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Frauen 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 Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

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
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <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 steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^d .
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>d: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die Bewertung von der Kombination von Abemaciclib mit Fulvestrant nennt der pU Fulvestrant als Vergleichstherapie für alle Fragestellungen.

Für die Fragestellungen A1 und B1 wird der Wahl der Vergleichstherapie des pU (Fulvestrant) gefolgt. Für die Fragestellung A2 und B2 wird der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht zugestimmt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird separat für 4 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) und Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) *Studienpool und Studiencharakteristika*

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

Die Studie ist eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Fulvestrant direkt verglichen wird. In die Studie wurden zunächst Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs unabhängig vom Menopausenstatus eingeschlossen, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhielten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Im weiteren Studienverlauf wurden durch die Protokolländerung vom 30.03.2015 Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt, auch nicht (neo)adjuvant, eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin naive Patientinnen) nicht mehr eingeschlossen. Insgesamt wurden 669 Patientinnen in die Studie eingeschlossen (+ 44 endokrin naive Patientinnen) und im Verhältnis 2:1 in die beiden Studienarme Abemaciclib + Fulvestrant und Placebo + Fulvestrant randomisiert.

Von diesen Patientinnen sind 338 Patientinnen der Studie MONARCH 2 (+ 36 endokrin naive Patientinnen) für die Fragestellung A1 aufgrund des Menopausenstatus und Vorbehandlung grundsätzlich relevant. Die endokrin naiven Patientinnen wertet der pU jedoch nicht als Teil der Studienpopulation von MONARCH 2, sondern separat aus, obwohl sie einen Teil der Patientinnen innerhalb der Fragestellung A1 abbilden. Die vorliegenden separaten Auswertungen des pU zu endokrin naiven Patientinnen sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Es ist jedoch auch davon auszugehen, dass diese nicht in die Auswertung der Studie MONARCH 2 eingegangenen postmenopausalen endokrin naiven Patientinnen die

vorliegenden Ergebnisse zu Fragestellung A1 nicht in einem relevanten Ausmaß verändert hätten.

Für die Fragestellung B1 wird eine andere Teilpopulation der Studie MONARCH 2 eingeschlossen, und zwar Patientinnen in Postmenopause, die zuvor im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Fulvestrant, welches in der Studie als Vergleichstherapie gegeben wurde, wurde vom G-BA als eine der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, allerdings (aufgrund der Zulassung von Fulvestrant) nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung. Entsprechend dem Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden aber auch Studien berücksichtigt, sofern Patientinnen Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt haben. In der Teilpopulation der endokrin vorbehandelten Patientinnen der Studie haben höchstens einzelne Frauen keine Vorbehandlung mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern erhalten, sodass die entsprechende Teilpopulation in Gänze (213 Patientinnen) für die Bewertung herangezogen wird.

Die Anwendung der Studienmedikation Abemaciclib und Fulvestrant in der Studie MONARCH 2 entspricht bis auf die im initialen Studienprotokoll vorgesehene Startdosis von 200 mg Abemaciclib weitgehend den Angaben der jeweiligen Fachinformationen.

Startdosis 200 mg Abemaciclib

Laut dem initialen Studienprotokoll der Studie MONARCH 2 war eine Startdosis von 200 mg Abemaciclib alle 12 Stunden per Protokoll vorgeschrieben. Die Dosierung von 200 mg entspricht jedoch nicht der letztendlich für Abemaciclib zugelassenen Dosierung von 150 mg. Mit der Protokolländerung vom 12.01.2015 wurde die Startdosis und maximale Dosis auf später zugelassene 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 bereits 101 (27 %) postmenopausale Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 47 (26 %) postmenopausale Patientinnen in den Placeboarm eingeschlossen worden. Es liegen keine Daten zu den relevanten Teilpopulationen für Fragestellung A1 und B1 vor.

Der pU legt Analysen zu Behandlungsdauer und Dosisintensität unter 200 mg bzw. 150 mg für die Gesamtpopulation vor sowie Subgruppenanalysen nach Startdosis für postmenopausale Patientinnen. Zwar fehlen diese Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen, es wird jedoch davon ausgegangen, dass die hohe Startdosis (200 mg anstelle von 150 mg) die Studienergebnisse für die Teilpopulationen A1 und B1 nicht gänzlich infrage stellt. Die verfügbaren Ergebnisse zu den Teilpopulationen A1 und B1 der Studie MONARCH 2 werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die hohe Startdosis wird jedoch bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse berücksichtigt (siehe weiter unten).

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse für Fragestellungen A1 und B1

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beider Fragestellungen für den Endpunkt Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) wird als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Neutropenie (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) liegen keine (verwertbaren) Daten für die Teilpopulationen A1 und B1 vor, auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wird daher verzichtet. Für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt für beide Fragestellungen ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor.

Es ist insgesamt zu beachten, dass ein hoher Anteil an postmenopausalen Patientinnen zu Studienbeginn eine nicht zulassungskonforme, höhere Dosis von Abemaciclib (200 mg anstelle von 150 mg) erhielt. Ein relevanter Einfluss dieser hohen Dosierung auf die Ergebnisse aller Endpunkte der jeweiligen Fragestellung kann nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere bei den Betrachtungen von Ereigniszeitanalysen und den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ist ein Einfluss der hohen Startdosis auf den beobachteten Effekt vorstellbar. Aber auch Effektmodifikationen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind denkbar. Nebenwirkungen können zum Therapieabbruch oder zu anderen schweren Folgen bis hin zum Tod führen und so auch negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben haben während eine erhöhte Wirksamkeit durch eine höhere Dosis das Gesamtüberleben möglicherweise positiv beeinflusst haben könnte.

Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit auch bei Endpunkten mit niedrigem Verzerrungspotenzial gering. Daher können auf Basis der Studie MONARCH 2 für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Ergebnisse für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

- Gesamtüberleben

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

- Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Morbidität wurde in der Studie über die Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) zur Symptomatik, den Fragebogen modified Brief Pain Inventory-Short Form (mBPI-SFI) zum Schmerz sowie die visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens European-Quality-of-Life-5-Dimensions-5-

Level (EQ-5D-5L) zum Gesundheitszustand erfasst. Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über die entsprechenden Skalen der Instrumente EORCT QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Es liegen für keine der genannten Instrumente zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich zu den Endpunkten Symptomatik, Schmerz und Gesundheitszustand jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- SUEs, Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UES

Für den Endpunkt SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs (Abbruch eines oder beider Medikamente) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen als initiale endokrine Therapie.

- Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegen keine Auswertungen zu schweren Neutropenien in der relevanten Teilpopulation A1 vor.

- Weitere spezifische UEs

Die Auswahl weiterer spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und des bevorzugten Begriffs (PT) ist nicht möglich, da keine entsprechenden Auswertungen häufiger UEs für die Teilpopulation A1 vorliegen.

Ergebnisse für die Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

- Gesamtüberleben

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

- Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Morbidität wurde in der Studie über die Symptomskalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 zur Symptomatik, den Fragebogen mBPI-SFI zum Schmerz sowie die VAS des Fragebogens EQ-5D-5L zum Gesundheitszustand erfasst. Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über die entsprechenden Skalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Es liegen für keine der genannten Instrumente zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich zu den Endpunkten Symptomatik, Schmerz und Gesundheitszustand jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs (Abbruch eines oder beider Medikamente) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

- Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegen keine Auswertungen zu schweren Neutropenien in der relevanten Teilpopulation zu Fragestellung B1 vor.

- Weitere spezifische UEs

Die Auswahl weiterer spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der SOC und des PT ist nicht möglich, da keine entsprechenden Auswertungen häufiger UEs für die Teilpopulation B1 vorliegen.

Fragestellung A2 (prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) und B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Der pU legt keine geeigneten Daten für die Fragestellungen A2 und B2 vor. Daher ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellungen. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellungen nicht belegt.

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:

Für die Fragestellungen A1 und B1 zeigen sich in der Gesamtschau keine positiven Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant. Dagegen zeigen sich für beide Fragestellungen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie (Fragestellung A1) oder die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1) jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (Fragestellung A2) oder bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2) legt der pU jeweils keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen damit jeweils nicht belegt.

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 / metastasierendem 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
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^d, 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. 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

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

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c: In der relevanten Studie waren 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: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>e: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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 zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-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 A18-73 ist die Kombination mit Fulvestrant. Die Kombination mit einem Aromatasehemmer ist Gegenstand der Dossierbewertung A18-72 [3].

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für diese festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

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
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <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 steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^d .
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>d: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die Bewertung von der Kombination von Abemaciclib mit Fulvestrant nennt der pU Fulvestrant als Vergleichstherapie für alle Fragestellungen. Somit folgt der pU der Festlegung des G-BA ausschließlich für Fragestellung A1 sowie für B1.

Für die Fragestellungen A1 und B1 wird der Wahl der Vergleichstherapie des pU (Fulvestrant) gefolgt. Entsprechend dem Hinweis des G-BA werden für die Fragestellung B1 auch solche Studien zum Vergleich mit Fulvestrant herangezogen, in denen Patientinnen zuvor mit Aromatasehemmer vorbehandelt wurden. Für die Fragestellung A2 und B2 wird der Abweichung des pU von der Vergleichstherapie nicht zugestimmt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird separat für 4 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (siehe Abschnitt 2.9.1).

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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abemaciclib (Stand zum 03.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Abemaciclib (letzte Suche am 03.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Abemaciclib (letzte Suche am 03.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Abemaciclib (letzte Suche am 09.11.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MONARCH 2	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant wurde die Studie MONARCH 2 identifiziert, in der Abemaciclib + Fulvestrant direkt mit Fulvestrant verglichen wird. In dieser RCT wurden Frauen unabhängig von ihrem postmenopausalen Status eingeschlossen, die zuvor keine endokrine Therapie erhielten oder Frauen nach einer Vorbehandlung mit endokriner Therapie (siehe auch Abschnitte 2.4 und 2.6). Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA werden aus der Studie MONARCH 2 jeweils Teilpopulationen für die Fragestellungen A1 und B1 eingeschlossen (siehe Tabelle 6). Die Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen werden den Subgruppenanalysen des pU für postmenopausale Patientinnen zum Merkmal „vorangegangene endokrine Therapie für die metastasierte / lokal fortgeschrittene Erkrankung“ (ja vs. nein) entnommen.

Tabelle 6: Relevante Teilpopulationen der vom pU vorgelegten Studie MONARCH 2

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	RCT (MONARCH 2)
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	keine Daten
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	RCT (MONARCH 2)
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	keine Daten

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Demgegenüber zieht der pU die Studie MONARCH 2 auch zur Beantwortung der Fragestellungen A2 und B2 heran. Er unterscheidet dabei nicht zwischen den Fragestellungen A1, A2, B1 und B2, sondern legt Auswertungen zu den Teilpopulationen prä- und perimenopausale Patientinnen (A2 plus B2) und postmenopausale Patientinnen (A1 plus B1) unabhängig von der endokrinen Vorbehandlung vor. Er hält zudem eine Gesamtbetrachtung der Studie MONARCH 2 im Vergleich zu Fulvestrant für vertretbar und legt daher übergreifende

Auswertungen aller Fragestellungen vor. Diesem Vorgehen wird jedoch nicht zugestimmt (siehe Abschnitt 2.9.1).

Abschnitte 2.4.4 und 2.6.4 enthalten eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie

2.4.1 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONARCH 2	RCT, parallel, doppelblind	Frauen mit HR-positivem ^b , HER2-negativem ^c lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs ^d	Abemaciclib + Fulvestrant (N = 446) Placebo + Fulvestrant (N = 223) Davon relevante Teilpopulationen: postmenopausal, initiale endokrine Therapie (A1) Abemaciclib + Fulvestrant (n = 224) Placebo + Fulvestrant (n = 114) postmenopausal, nach Progress unter endokriner Therapie (B1) Abemaciclib + Fulvestrant (n = 147) Placebo + Fulvestrant (n = 66)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen 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 (nach 265 PFS Ereignissen) ▪ 2. Interimsanalyse am 14.02.2017 (nach 378 PFS Ereignissen) ▪ Ausstehende Analysen: ▫ 3. Interimsanalyse (nach 331 Todesfällen) ▫ finale Analyse (nach 441 Todesfällen)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<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: Nachweis des Östrogenrezeptors oder des Progesteronrezeptors mittels Immunhistochemie</p> <p>c: Keine Überexpression des HER2 im in-situ-Hybridisierungstest oder in der Immunhistochemie nach den relevanten ASCO/CAP Leitlinien</p> <p>d: In die Studie wurden zunächst Frauen eingeschlossen, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhielten 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 vom pU separat ausgewertet wurden und in dieser Tabelle bei der Zahl der randomisierten Patientinnen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>e: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>ASCO: American Society of Clinical Oncology; CAP: College of American Pathologists; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
MONARCH 2	Abemaciclib 150 mg ^a oral, alle 12 Stunden an Tag 1–28 (1 Zyklus) + Fulvestrant 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen	Placebo ^a oral, alle 12 Stunden an Tag 1–28 (1 Zyklus) + Fulvestrant 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen
<p>Dosisanpassungen: Abemaciclib / Placebo: Reduktion um 50 mg alle 12 Stunden bis auf 50 mg^b und Unterbrechung ≥ 14 Tage^b oder Abbruch unter Weiterführung von Fulvestrant möglich Fulvestrant: Reduktion auf 250 mg bei Patientinnen mit moderater Leberfunktionsstörungen Child-Pugh Klasse B und Unterbrechung ≥ 14 Tage oder Abbruch unter Weiterführung von Abemaciclib / Placebo möglich</p> <p>erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krebstherapien (insbesondere Aromatasehemmer, Antiöstrogene, Chemotherapie, Strahlentherapie und Immuntherapie) ≥ 21 Tage für myelosuppressive Therapien oder 14 Tage für nicht myelosuppressive Therapien vn der 1 Gabe der Studienmedikation ▪ neoadjuvant oder adjuvant Chemotherapie <p>nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fulvestrant, Everolimus oder jegliche CDK4 und CDK6 Inhibitoren ▪ autologe oder allogene Stammzellentransplantation ▪ Beginn einer Behandlung mit Bisphosphaten oder zugelassenen RANK Liganden (z. B. Denosumab) < 7 Tage vor Randomisierung <p>erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethason ≤ 7 Tage ▪ Gonadotropin-releasing Hormonagonisten ▪ Supportive Therapie <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Megestrolacetat ▪ Grapefruitsaft, Induktoren sowie starke Inhibitoren von CYP3A, Substrate von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A ▪ Strahlentherapie^c 		
<p>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 150 mg reduziert. Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt 200 mg Abemaciclib erhielten, reduzierten die Dosis auf 150 mg. b: aufgrund von Toxizität CTCAE Grade ≥ 2 (hämatologisch, nicht hämatologisch, Durchfall) c: Eine Operation mit anschließender Strahlentherapie war im Falle einer durch die Studienbehandlung erreichten Operabilität des lokal fortgeschrittenen Brustkrebs erlaubt. CDK: cyclinabhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; RANK: Receptor activator of nuclear factor kappa-B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Die Studie MONARCH 2 ist eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Fulvestrant direkt verglichen wird. Zur Gewährleistung der Verblindung erhalten die Patientinnen im Fulvestrant-Arm zusätzlich Placebo anstelle von Abemaciclib.

In die Studie wurden zunächst Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs unabhängig vom Menopausenstatus eingeschlossen, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhielten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Der Tumor sollte für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Frauen mit klinischem Nachweis oder Vorgeschichte von systemischen Metastasen des Zentralnervensystems waren für die Studienteilnahme nicht geeignet. Von diesen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen ist aufgrund der Festlegung des G-BA nur eine Teilpopulation der postmenopausalen Frauen, nämlich die, die noch keine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhielten, für die Bewertung der Fragestellung A1 relevant.

Im weiteren Studienverlauf wurden durch die Protokolländerung vom 30.03.2015 Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt, auch nicht (neo)adjuvant, eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin naive Patientinnen), nicht mehr eingeschlossen. Insgesamt wurden 669 Patientinnen in die Studie eingeschlossen (+ 44 endokrin naive Patientinnen), davon sind 338 (+ 36 endokrin naive Patientinnen) für die vorliegende Fragestellung grundsätzlich relevant. Die endokrin naiven Patientinnen wertet der pU jedoch nicht als Teil der Studienpopulation von MONARCH 2 aus, obwohl sie einen Teil der Patientinnen innerhalb der Fragestellung A1 abbilden (siehe Textausführungen unten). Sofern nichts angegeben, beziehen sich die nachfolgenden Studienbeschreibungen auf die für die Fragestellung A1 relevante Teilpopulation der Studie MONARCH 2 ohne endokrin naive Patientinnen.

Die Randomisierung in die beiden Studienarme Abemaciclib + Fulvestrant und Placebo + Fulvestrant erfolgte im Verhältnis 2:1 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). Primäre Resistenz war definiert als krankheitsfreies Intervall von ≤ 24 Monaten während einer adjuvanten endokrinen Therapie oder Progression innerhalb von 6 Monaten während einer endokrinen Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium. Sekundäre Resistenz hatten alle endokrin vortherafierten Patientinnen, die nicht die Kriterien für primäre Resistenz erfüllten.

Die Anwendung der Studienmedikation Abemaciclib und Fulvestrant in der Studie MONARCH 2 entspricht bis auf die im initialen Studienprotokoll vorgesehene Startdosis von 200 mg Abemaciclib (siehe Textausführungen unten) weitgehend den Angaben der jeweiligen Fachinformationen [4,5]. In der Studie war es erlaubt, die Therapie mit Fulvestrant unter Weiterbehandlung mit der verblindeten Studienmedikation abubrechen. Dies kann zu einer nicht zugelassenen Monotherapie mit Abemaciclib führen [5]. Die Studiendaten deuten jedoch darauf hin, dass von dieser Möglichkeit höchstens vereinzelt Gebrauch gemacht wurde, sodass diese Abweichung von der Fachinformation keine Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung hat.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen (beispielsweise UEs oder Entscheidung der Patientin). Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen. Ein Behandlungswechsel von der Vergleichsintervention Placebo auf die Prüfintervention 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.

MONARCH 2 ist eine laufende Studie, deren Rekrutierungsphase abgeschlossen ist. Die prädefinierte Ereigniszahl für 2 ausstehende Datenschnitte für das Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Startdosis 200 mg Abemaciclib

Laut dem initialen Studienprotokoll der Studie MONARCH 2 war eine Startdosis von 200 mg Abemaciclib alle 12 Stunden per Protokoll vorgeschrieben. Dosisreduktionen auf 150 mg, 100 mg und 50 mg waren erlaubt. Die Dosierung von 200 mg entspricht jedoch nicht der letztendlich für Abemaciclib zugelassenen Dosierung von 150 mg [5]. Mit der Protokolländerung vom 12.01.2015 wurde die Startdosis und maximale Dosis auf später zugelassene 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, bezogen auf die alle postmenopausalen Patientinnen der Studie MONARCH 2, bereits 101 (27 %) Patientinnen in den Abemaciclib-Arm und 47 (26 %) Patientinnen in den Placeboarm eingeschlossen worden. Es liegen keine Daten zu der relevanten Teilpopulation für Fragestellung A1 vor.

Als Begründung für die Protokolländerung gibt der pU aktuelle Daten aus den Studien JPBA [6], JPBH [7] und MONARCH 2 an. Die Daten dieser Studien deuten darauf hin, dass bei der 200 mg Dosis sowohl vermehrt Dosisreduzierungen als auch vermehrt und stärkere Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, auftreten können.

Um den Einfluss der Startdosis von 200 mg auf die Ergebnisse der Studie zu untersuchen, führt der pU Subgruppenanalysen nach Startdosis (200 mg vs. 150 mg) für die Gesamtpopulation, prä- und perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen durch. In den Subgruppenanalysen für postmenopausale Frauen zeigt sich lediglich eine Effektmodifikation im Endpunkt Schmerz (erhoben über den Fragebogen modified Brief Pain Inventory-Short Form [mBPI-SF]). Es liegen jedoch keine derartigen Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation für Fragestellung A1 vor.

Der pU gibt weiter an, dass die mediane Behandlungsdauer mit 200 mg Abemaciclib bis zum Therapieabbruch oder Reduktion der Dosis in der gesamten Studienpopulation 34 Tage betrug, während die gesamte mediane Behandlungsdauer mit Abemaciclib 51,86 Wochen (ca. 363

Tage) betrug. Die mediane Dosisintensität lag für Patientinnen mit einer Startdosis von 200 mg Abemaciclib bei 278,9 mg/Tag und für Patientinnen mit einer Startdosis von 150 mg Abemaciclib bei 272,3 mg/Tag. Die Gabe von 200 mg Abemaciclib erfolgte demnach im Median nur über einen relativ kurzen Zeitraum im Vergleich zur medianen gesamten Therapiedauer und hatte keinen maßgeblichen Einfluss auf die mediane Dosisintensität. Die Auswertungen zur Behandlungsdauer und zur Dosisintensität liegen jedoch nur für Gesamtpopulation und nicht für die relevante Teilpopulation für Fragestellung A1 vor.

Obwohl Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation fehlen, wird aufgrund der Analysen zu Behandlungsdauer und Dosisintensität für die Gesamtpopulation und aufgrund der Subgruppenanalysen zur Startdosis für postmenopausale Patientinnen davon ausgegangen, dass die hohe Startdosis (200 mg anstelle von 150 mg) die Studienergebnisse für die Teilpopulation A1 nicht gänzlich infrage stellt. Die verfügbaren Ergebnisse zu der Teilpopulation A1 der Studie MONARCH 2 werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die hohe Startdosis wird jedoch bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse berücksichtigt, da ein relevanter Einfluss dieser hohen Dosis auf die Ergebnisse aller Endpunkte nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Abschnitt 2.4.2.2). Insbesondere bei den Betrachtungen von Ereigniszeitanalysen und den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ist ein Einfluss der hohen Startdosis auf den beobachteten Effekt vorstellbar. Aber auch Effektmodifikationen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind denkbar. Nebenwirkungen können zum Therapieabbruch oder zu anderen schweren Folgen bis hin zum Tod führen und so auch negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben haben während eine erhöhte Wirksamkeit durch eine höhere Dosis das Gesamtüberleben möglicherweise positiv beeinflusst haben könnte.

Umgang des pU mit den Ergebnissen zu endokrin naiven Patientinnen

Wie oben beschrieben, wertet der pU einen Teil der in die Studie MONARCH 2 eingeschlossenen Patientinnen, und zwar diejenigen, die sowohl für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium als auch (neo)adjuvant noch keine endokrine Therapie erhalten hatten, nicht gemeinsam mit der restlichen Studienpopulation von MONARCH 2 aus. Von diesen 44 Patientinnen sind 36 Patientinnen postmenopausal und bilden einen Teil der Patientinnen innerhalb der Fragestellung A1 ab.

Es ist jedoch zu beachten, dass 77,8 % der endokrin naiven Patientinnen im Abemaciclib-Arm die Studie mit der nicht zugelassenen Startdosis von 200 mg begonnen haben. Es liegen keine Daten vor, die eine Einschätzung des Einflusses der falschen Startdosis auf die Ergebnisse für endokrin naive postmenopausale Patientinnen ermöglichen. Zudem legt der pU lediglich separate Auswertungen zu einer Auswahl der Endpunkte für diese Patientinnen und hier gemeinsam für postmenopausale und prä- oder perimenopausale Frauen vor. Insgesamt sind die Auswertungen des pU daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet (siehe auch Abschnitt 2.9.4.1).

Es ist jedoch davon auszugehen, dass die 36 nicht in die Auswertung der Studie MONARCH 2 eingegangenen postmenopausalen endokrin naiven Patientinnen die vorliegenden Ergebnisse zu Fragestellung A1 (N = 338) nicht in einem relevanten Ausmaß verändert hätten.

Die vorhandenen Auswertungen zu den endokrin naiven Patientinnen werden ergänzend in Anhang C dargestellt.

Datenschnitte

Bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung wurden in der Studie MONARCH 2 2 Interimsanalysen durchgeführt. Im Dossier legt der pU die Auswertungen der 2. geplanten Interimsanalyse (Datenschnitt vom 14.02.2017) vor. Diese wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen 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 30 Tage nach Behandlungsende bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme, danach etwa alle 12 Wochen bis 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
<p>a: danach nur SUEs, die in Bezug zum Studienprotokoll oder der Studienmedikation stehen. 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; vs.: versus</p>	

Lediglich das Gesamtüberleben wird bis zum Studienende erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie (ausgenommen einzelne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]) 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 Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakteristika der Patientinnen

Es liegen keine Charakteristika der Patientinnen entsprechend der relevanten Teilpopulationen zu Fragestellung A1 vor. Charakteristika der postmenopausalen Patientinnen (Fragestellungen A1 und B1 gemeinsam) werden in Anhang A, Tabelle 25 beschrieben.

Die Charakteristika aller postmenopausalen Patientinnen sind zwischen den Studienarmen vergleichbar. Die Frauen waren zum Studieneintritt im Mittel etwa Mitte 60. Etwa die Hälfte

der Studienpopulation wurde der Region Europa zugeordnet. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen wies einen ECOG-PS von 0 auf. Die Angaben dazu, in welchen Stadien sich die Patientinnen zum Studieneintritt befanden, liegen nicht vor. Aus Basis der Angaben zu der gesamten Studienpopulation ist jedoch davon auszugehen, dass sich eine große Mehrheit im metastasierten Krankheitsstadium befand.

Studienverlauf

Für die relevante Teilpopulation für die Fragestellung A1 liegen keine Angaben zur mittleren / medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und der mittleren / medianen Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Die entsprechenden Angaben für die gesamte Studienpopulation sind in Anhang B dargestellt.

Die Daten für die gesamte Studienpopulation zeigen, dass sowohl die mediane Behandlungsdauer mit der verblindeten Studienmedikation als auch die mediane Behandlungsdauer mit Fulvestrant im Abemaciclib-Arm deutlich länger ist als im Placeboarm. Es liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer mit mindestens einem der beiden Medikamente vor. Abgesehen vom Gesamtüberleben liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern von Endpunkten vor. Die Behandlungsdauer mit Fulvestrant gibt jedoch einen Hinweis auf die Beobachtungsdauer der einzelnen Endpunkte, da auf Basis der Studieninformationen anzunehmen ist, dass maximal vereinzelt Fulvestrant unter Weiterführung von Abemaciclib oder Placebo abgebrochen wurde. Die Dauer der Beobachtung von den Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen ist abhängig vom Behandlungsende (siehe Tabelle 9). Daraus lässt sich schließen, dass die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte im Abemaciclib-Arm deutlich länger war als im Placeboarm.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – 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
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2):

- 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 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
 - Schmerz gemessen anhand des Fragebogens mBPI-SF
 - 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 EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - ggf. weitere spezifischen UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zu Fragestellung A1 zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1)

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 (CTCAE-Grad ≥ 3)
MONARCH 2	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^d
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen b: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORCT QLQ-BR23 c: Abbruch eines oder beider Medikamente d: keine (verwertbaren) Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

Es liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte geeignete Auswertungen zur Teilfragestellung A1 vor. Dies wird in Abschnitt 2.9.4.3.2 näher erläutert.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung A1.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1)

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 (CTCAE Grad ≥ 3)
MONARCH 2	N	N	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	H ^e	H ^e	N	- ^d

a: gemessen mit den Symptomskalen
b: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORCT QLQ-BR23
c: Abbruch eines oder beider Medikamente
d: keine (verwertbaren) Daten für die Teilpopulation A1; zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
e: hoher Anteil potenziell informativer Zensierung in der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.9.4.2); Daten für die Teilpopulation A1 liegen nicht 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 Questionnaire-5 Dimensions-5 Level; H: hoch; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; N: niedrig; 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 Symptomatik, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Neutropenie liegen keine (verwertbaren) Daten für die Teilpopulation A1 vor (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2), auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wird daher verzichtet. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegt aufgrund eines hohen Anteils potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.9.4.2). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesamte Studie für alle Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ein niedriges Verzerrungspotenzial angibt. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen diskutiert der pU jedoch

gleichzeitig in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 B, dass eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann.

Aussagesicherheit der Ergebnisse

Wie in Abschnitt 2.4.1 ausführlich dargestellt, erhielt ein hoher Anteil an postmenopausalen Patientinnen zu Studienbeginn eine nicht zulassungskonforme, höhere Dosis von Abemaciclib (200 mg anstelle von 150 mg). Ein relevanter Einfluss dieser hohen Dosierung auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit auch bei Endpunkten mit niedrigem Verzerrungspotenzial gering. Daher können auf Basis der Studie MONARCH 2 für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die erhöhte Dosis zu Studienbeginn zwar adressiert, daraus jedoch keine Konsequenz für die Aussagesicherheit ableitet.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs als initiale endokrine Therapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen liegen lediglich für den Endpunkt SUEs für die Fragestellung A1 vor (siehe Abbildung 1 in Anhang D).

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1)

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					
Mortalität					
Gesamtüberleben	224	n. e. 44 (19,6 ^b)	114	n. e. [24,13; n. b.] 27 (23,7 ^b)	0,76 [0,47; 1,23]; 0,279
Morbidität					
keine verwertbaren Daten ^c					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten ^c					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	224	0,13 [0,10; 0,13] 222 (99,1 ^b)	114	0,79 [0,49; 1,02] 99 (86,8 ^b)	–
SUEs	224	n. e. 58 (25,9 ^b)	114	n. e. 10 (8,8 ^b)	3,11 [1,59; 6,09]; < 0,001
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	224	3,55 [2,60; 5,56] 142 (63,4 ^b)	114	n. e. [19,36; n. b.] 27 (23,7 ^b)	3,83 [2,54; 5,79]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^d	224	n. e. 40 (17,9 ^b)	114	n. e. 5 (4,4 ^b)	4,04 [1,59; 10,23]; 0,002
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)				k. A.	
a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
b: eigene Berechnung					
c: zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung					
d: Abbruch eines oder beider Medikamente					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; 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; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe 2.4.1 und 2.4.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 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 für postmenopausale Frauen mit viszerale Metastasen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Die Fragestellung A1 adressiert der pU in Modul 4 B nicht separat und liefert hierfür auch keine Subgruppenanalysen.

Morbidität

Morbidität wurde in der Studie über die Symptomskalen der Instrumente EORCT QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 zur Symptomatik, den Fragebogen mBPI-SFI zum Schmerz sowie die VAS des EQ-5D-5L zum Gesundheitszustand erfasst. Es liegen für keine der genannten Instrumente verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor (siehe auch Abschnitt 2.9.4.3.2). Daraus ergibt sich zu den Endpunkten Symptomatik, Schmerz und Gesundheitszustand jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU leitet für mehrere Skalen zu Symptomatik sowie Gesundheitszustand auf Basis von Ereigniszeitanalysen, teilweise für unterschiedliche Patientinnen (postmenopausale Patientinnen gesamt sowie postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen) jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für die Skala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 leitet er für postmenopausale Frauen einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab. Die Fragestellung A1 adressiert der pU in Modul 4 B nicht separat und liefert hierfür auch keine Subgruppenanalysen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über die entsprechenden Skalen der Instrumente EORCT QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2). 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 für einige Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, teilweise für unterschiedliche Patientinnen (postmenopausale Patientinnen gesamt, postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Für die Dimension Körperbild des

EORCT QLQ-BR23 leitet der pU für postmenopausale Patientinnen mit anderen Metastasen einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab. Die Fragestellung A1 adressiert der pU in Modul 4 B nicht separat und liefert hierfür auch keine Subgruppenanalysen.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen als initiale endokrine Therapie.

Der pU leitet für postmenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen als initiale endokrine Therapie.

Der pU leitet für postmenopausale Patientinnen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Abbruch wegen UEs

In den Endpunkt Abbruch wegen UEs gehen Abbrüche eines oder beider Medikamente aufgrund von UEs ein. Es zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen als initiale endokrine Therapie.

Der pU zieht neben dem Abbruch eines oder beider Medikamente zusätzlich den kompletten Behandlungsabbruch für seine Nutzenbewertung heran und leitet für postmenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab.

Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegen keine Auswertungen zu schweren Neutropenien in der relevanten Teilpopulation A1 vor.

Der pU zeigt im Dossier den Anteil der postmenopausalen Patientinnen mit Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), unabhängig von der endokrinen Vortherapie, zieht diesen Endpunkt jedoch für die Nutzenbewertung nicht explizit heran.

Weitere spezifische UEs

Die Auswahl weiterer spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und des bevorzugten Begriffs (PT) sowie die ergänzende Darstellung von häufigen UEs ist nicht möglich, da keine entsprechenden Auswertungen für die Teilpopulation A1 vorliegen. Ergänzend werden in Anhang A patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm für postmenopausale Frauen dargestellt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für Teilfragestellung A1 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Effektmodifikationen als relevant betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien)
- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere)
- Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär vs. nicht vorbehandelt)
- Endokrine Vortherapie (nur Tamoxifen vs. nur Aromatasehemmer vs. beide)

Die Betrachtung von Subgruppen innerhalb der Teilfragestellung A1 ist wegen fehlender Auswertungen nicht möglich.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilfragestellung auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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 wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

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 nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs

Es liegen keine Daten zum Schweregrad (CTCAE-Grad) der UEs im Endpunkt Abbruch wegen UEs bzw. Informationen zum Anteil von SUEs innerhalb dieser Ereignisse vor. Daher wird der Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet. Aufgrund der fehlenden Daten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Kategorie schwerwiegend / schwer zutreffend ist.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,76 [0,47; 1,23] p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
keine verwertbaren Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten ^c		
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,11 [1,59; 6,09] HR: 0,32 [0,16; 0,63] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	3,55 vs. n. e. HR: 3,83 [2,54; 5,79] HR: 0,26 [0,17; 0,39] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs ^e	n. e. vs. n. e. HR: 4,04 [1,59; 10,23] HR: 0,25 [0,10; 0,63] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine 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: siehe Abschnitt 2.9.4.3.2</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Abbruch eines oder beider Medikamente</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung A1)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ 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
Zur Morbidität, zur gesundheitsbezogener Lebensqualität und Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine (verwertbaren) Daten vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich keine positiven Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant. Dagegen zeigen sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie gegenüber Fulvestrant.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für postmenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vorbehandlung jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet und zusätzlich für postmenopausale Frauen mit viszeralen Metastasen einen erheblichen Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant beansprucht. Eine Wahrscheinlichkeit für das Gesamtfazit gibt des pU nicht an. Auf Endpunktebene leitet er Hinweise ab.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

MONARCH 2

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. 31.10.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107703>.

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. 31.10.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02107703>.

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: 14.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; statistical analysis plan; version 4 [unveröffentlicht]. 2016.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study report addendum for endocrine therapy-naive advanced breast cancer [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study report addendum; health outcomes [unveröffentlicht]. 2017.

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.

2.5 Fragestellung A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie

2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten für die Fragestellung A2 vor: Die vom pU für die Fragestellung A2 vorgelegte Teilpopulation der Studie MONARCH 2 enthält keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für prä- und perimenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Eine Wahrscheinlichkeit für das Gesamtfazit gibt der pU nicht an. Auf Endpunktebene leitet er Hinweise ab.

2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen damit nicht belegt.

2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt hat.

2.6 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

2.6.1 Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, wird eine weitere Teilpopulation der Studie MONARCH 2 eingeschlossen. In diese Studie wurden allgemein Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs unabhängig vom Menopausenstatus eingeschlossen, die entweder zuvor noch keine

endokrine Therapie erhielten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Die relevante Teilpopulation der Studie umfasst vorbehandelte Patientinnen in Postmenopause, die zuvor bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden.

Fulvestrant, welches in der Studie als Vergleichsintervention gegeben wurde, wurde vom G-BA als eine der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, allerdings (aufgrund der Zulassung von Fulvestrant) nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung. Entsprechend dem Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden aber auch Studien berücksichtigt, sofern Patientinnen Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt haben. In der Teilpopulation der endokrin vorbehandelten Patientinnen der Studie haben höchstens einzelne Frauen keine Vorbehandlung mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern erhalten, sodass die entsprechende Teilpopulation in Gänze für die Bewertung herangezogen wird. Die relevante Teilpopulation umfasst mit insgesamt 147 Frauen im Interventions-Arm und 66 Frauen im Vergleichs-Arm ca. 32 % der gesamten Studienpopulation.

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

Auch für postmenopausale Patientinnen, die zuvor mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden, trifft zu, dass sie zu Studienbeginn entsprechend dem initialen Protokoll mit Abemaciclib in einer höheren Dosierung behandelt wurden, als später zugelassen (200 mg vs. 150 mg, siehe Abschnitt 2.4.1). Für die Teilpopulation der Fragestellung B1 liegen keine Informationen vor, wie viele Patientinnen davon betroffen waren, und keine Informationen zur Behandlungsdauer unter 200 mg-Dosierung und zur Dosisintensität dieser Patientinnen. Insbesondere liegen aber auch keine Subgruppenanalysen vor, die einen möglichen Einfluss dieser höheren Dosierung auf die Ergebnisse untersuchen.

Aufgrund der Analysen zu Behandlungsdauer und Dosisintensität für die Gesamtpopulation und aufgrund der Subgruppenanalysen zur Startdosis für postmenopausale Patientinnen wird jedoch davon ausgegangen, dass die falsche Startdosis die Studienergebnisse für die Teilpopulation B1 nicht gänzlich infrage stellt. Die verfügbaren Ergebnisse zu der Teilpopulation B1 der Studie MONARCH 2 werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die hohe Startdosis wird jedoch bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse berücksichtigt, da ein relevanter Einfluss dieser hohen Dosis auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Abschnitt 2.6.2.2). Insbesondere bei den Betrachtungen von Ereigniszeitanalysen und den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ist ein Einfluss der hohen Startdosis auf den beobachteten Effekt vorstellbar. Aber auch Effektmodifikationen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind denkbar. Nebenwirkungen können zum Therapieabbruch oder zu anderen schweren Folgen bis hin zum Tod führen und so auch negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben haben während eine erhöhte Wirksamkeit durch eine höhere Dosis das Gesamtüberleben möglicherweise positiv beeinflusst haben könnte

Das Endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 10)

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
 - Schmerz gemessen anhand des Fragebogens mBPI-SF
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D-5L
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2).

Tabelle 16 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zu Fragestellung B1 zur Verfügung stehen.

Tabelle 16: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1)

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 (CTCAE-Grad ≥ 3)
MONARCH 2	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^d
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen b: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 c: Abbruch eines oder beider Medikamente. d: keine (verwertbaren) Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitt 2.9.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

Es liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte geeignete Auswertungen zur Teilfragestellung B1 vor. Dies wird in Abschnitt 2.9.4.3.2 näher erläutert.

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 17 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung B1.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1)

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

a: gemessen mit den Symptomskalen
b: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
c: Abbruch eines oder beider Medikamente
d: keine (verwertbaren) Daten für die Teilpopulation B1; zur Begründung siehe die Abschnitt 2.9.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
e: hoher Anteil potenziell informativer Zensierung in der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.9.4.2); Daten für die Teilpopulation B1 liegen nicht 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 Questionnaire-5 Dimensions-5 Level; H: hoch; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; N: niedrig; 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 Symptomatik, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Neutropenie liegen keine (verwertbaren) Daten für die Teilpopulation B1 vor (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2), auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wird daher verzichtet. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegt aufgrund eines hohen Anteils potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.9.4.2). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesamte Studie für alle Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ein niedriges Verzerrungspotenzial angibt. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen diskutiert der pU jedoch

gleichzeitig in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 B, dass eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann.

Aussagesicherheit

Wie in Abschnitt 2.4.1 ausführlich dargestellt, erhielt ein hoher Anteil an postmenopausalen Patientinnen zu Studienbeginn eine nicht zulassungskonforme, höhere Dosis von Abemaciclib (200 mg anstelle von 150 mg). Ein relevanter Einfluss dieser hohen Dosierung auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit auch bei Endpunkten mit niedrigem Verzerrungspotenzial gering. Daher können auf Basis der Studie MONARCH 2 für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die erhöhte Dosis zu Studienbeginn zwar adressiert, daraus jedoch keine Konsequenz für die Aussagesicherheit ableitet.

2.6.2.3 Ergebnisse

Tabelle 18 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen liegen lediglich für den Endpunkt SUEs für die Fragestellung B1 vor (siehe Abbildung 2 in Anhang D).

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1)

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					
Mortalität					
Gesamtüberleben	147	n. e. [25,25; n. b.] 31 (21,2 ^b)	66	26,76 [24,20; n. b.] 13 (19,7 ^b)	1,09 [0,57; 2,09]; 0,751
Morbidität					
keine verwertbaren Daten ^c					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten ^c					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	146	0,10 [0,07; 0,13] 143 (97,9 ^b)	66	0,54 [0,26; 0,95] 59 (89,4 ^b)	–
SUEs	146	n. e. 33 (22,6 ^b)	66	n. e. 12 (18,2 ^b)	1,07 [0,55; 2,08]; 0,924
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	146	4,77 [2,76; 9,47] 89 (61,0 ^b)	66	n. e. [9,93; n. b.] 19 (28,8 ^b)	2,70 [1,64; 4,43]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^d	146	n. e. 26 (17,8 ^b)	66	n. e. 2 (3,0 ^b)	5,42 [1,29; 22,85]; 0,008
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)				k. A.	
a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
b: eigene Berechnung					
c: zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung					
d: Abbruch eines oder beider Medikamente					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; 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 Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe 2.6.1 und 2.6.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 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 für postmenopausale Frauen mit viszerale Metastasen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Die Fragestellung B1 adressiert der pU in Modul 4 B nicht separat und liefert hierfür keine Subgruppenanalysen.

Morbidität

Morbidität wurde in der Studie über die Symptomskalen der Instrumente EORCT QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 zur Symptomatik, den Fragebogen mBPI-SFI zum Schmerz sowie die VAS des EQ-5D-5L zum Gesundheitszustand erfasst. Es liegen für keine der genannten Instrumente verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor (siehe auch Abschnitt 2.9.4.3.2). Daraus ergibt sich zu den Endpunkten Symptomatik, Schmerz und Gesundheitszustand jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU leitet für mehrere Endpunkte zu Symptomatik sowie Gesundheitszustand auf Basis von Ereigniszeitanalysen, teilweise für unterschiedliche Patientinnen (postmenopausale Patientinnen gesamt sowie postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen) jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für den Endpunkt Diarrhö des EORTC QLQ-C30 leitet er für postmenopausale Frauen einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab. Die Fragestellung B1 adressiert der pU in Modul 4 B nicht separat und liefert hierfür auch keine Subgruppenanalysen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über die entsprechenden Skalen der Instrumente EORCT QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für einige Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, teilweise für unterschiedliche Patientinnen (postmenopausale Patientinnen gesamt, postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Für die Dimension Körperbild des EORCT QLQ-BR23 leitet der pU für postmenopausale Patientinnen mit anderen Metastasen

einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab. Die Fragestellung B1 adressiert der pU in Modul 4 B nicht separat und liefert hierfür auch keine Subgruppenanalysen.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Der pU leitet für postmenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib ab.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Der pU leitet für postmenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib ab.

Abbruch wegen UEs

In den Endpunkt Abbruch wegen UEs gehen Abbrüche eines oder beider Medikamente aufgrund von UEs ein. Es zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Der pU zieht neben dem Abbruch eines oder beider Medikamente zusätzlich den kompletten Behandlungsabbruch für seine Nutzenbewertung heran und leitet für postmenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab.

Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegen keine Häufigkeiten oder Ereigniszeitanalysen zu schweren Neutropenien in der relevanten Teilpopulation zu Fragestellung B1 vor.

Der pU zeigt im Dossier den Anteil der postmenopausalen Patientinnen mit Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3), unabhängig von der endokrinen Vortherapie, zieht diesen Endpunkt jedoch für die Nutzenbewertung nicht explizit heran.

Weitere spezifische UEs

Die Auswahl weiterer spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der SOC und des PT sowie die ergänzende Darstellung von häufigen UEs ist nicht möglich, da keine entsprechenden Auswertungen für die Teilpopulation B1 vorliegen. Ergänzend werden in Anhang A patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm für postmenopausale Frauen dargestellt.

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für Teilfragestellung B1 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Effektmodifikatoren als relevant betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien)
- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere)
- Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär vs. nicht vorbehandelt)
- vorangegangene antiöstrogene Therapie (ja vs. nein)

Die Betrachtung von Subgruppen innerhalb der Teilfragestellung B1 ist wegen fehlender Auswertungen nicht möglich.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilfragestellung auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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 wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen

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

Abbruch wegen UEs

Es liegen keine Daten zum Schweregrad (CTCAE-Grad) der UEs im Endpunkt Abbruch wegen UEs bzw. Informationen zum Anteil von SUEs innerhalb dieser Ereignisse vor. Daher wird der Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet. Aufgrund der fehlenden Daten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Kategorie schwerwiegend / schwer zutreffend ist.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 26,76 HR: 1,09 [0,57; 2,09] p = 0,751	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
keine verwertbaren Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten ^c		
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,55; 2,08] p = 0,924	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	4,77 vs. n. e. HR: 2,70 [1,64; 4,43] HR: 0,37 [0,23; 0,61] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs ^e	n. e. vs. n. e. HR: 5,42 [1,29; 22,85] HR: 0,18 [0,04; 0,78] ^d p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (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: siehe Abschnitt 2.9.4.3.2</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Abbruch eines oder beider Medikamente</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung B1)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	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
Zur Morbidität, zur gesundheitsbezogener Lebensqualität und Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine (verwertbaren) Daten vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich keine positiven Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant. Dagegen zeigen sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für postmenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vorbehandlung jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet und zusätzlich für postmenopausale Frauen mit viszerale Metastasen einen erheblichen Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant beansprucht. Eine Wahrscheinlichkeit für das Gesamtfazit gibt des pU nicht an. Auf Endpunktebene leitet er Hinweise ab.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

MONARCH 2

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. 31.10.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107703>.

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. 31.10.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02107703>.

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: 14.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; statistical analysis plan; version 4 [unveröffentlicht]. 2016.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study report addendum for endocrine therapy-naive advanced breast cancer [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study report addendum; health outcomes [unveröffentlicht]. 2017.

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.

2.7 Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

2.7.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten für die Fragestellung B2 vor: Die vom pU für die Fragestellung B2 vorgelegte Teilpopulation der Studie MONARCH 2 enthält keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für prä- und perimenopausale Frauen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Eine Wahrscheinlichkeit für das Gesamtfazit gibt der pU nicht an. Auf Endpunktebene leitet er Hinweise ab.

2.7.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen damit nicht belegt.

2.7.3 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt hat.

2.8 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 21 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Tabelle 21: 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
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^d, 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. 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c: In der relevanten Studie waren 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: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>e: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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.

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 2.2).

Der pU folgt lediglich der Aufteilung des G-BA nach Menopausenstatus und benennt vom G-BA abweichend Fulvestrant als Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Fulvestrant entspricht einer der vom G-BA für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen. Ebenfalls entspricht Fulvestrant einer der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten), allerdings nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Anti-östrogenbehandlung, da die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vorsieht. Diesbezüglich besteht jedoch eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen. Der pU gibt ebenfalls an, dass gemäß aktuellen Leitlinien und Versorgungsrealität in Deutschland eine Vorbehandlung mit Aromatasehemmern ebenfalls den Einsatz von Fulvestrant rechtfertige.

Für die Fragestellung A2 (prä- und perimenopausale Patientinnen, initiale endokrine Therapie) und B2 (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) entspricht Fulvestrant jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU sieht dennoch Fulvestrant basierend auf den Leitlinien [9-11] und Ausführungen im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Palbociclib [12] als geeignet, als mögliche Vergleichstherapie für die prä- und perimenopausale Patientinnen betrachtet zu werden. Dem Vorgehen des pU, Fulvestrant auch für prä- und perimenopausalen Frauen, deren Ovarialfunktion ausgeschaltet ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt. Fulvestrant ist ausschließlich für postmenopausale Patientinnen zugelassen [4]. 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

herangezogenen Studie MONARCH 2 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird separat für 4 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die Fragestellungen A1 und B1 wird der Wahl der Vergleichstherapie des pU (Fulvestrant) gefolgt. Entsprechend dem Hinweis des G-BA werden für die Fragestellung B1 auch solche Studien zum Vergleich mit Fulvestrant akzeptiert, in denen Patientinnen zuvor mit Aromatasehemmern vorbehandelt wurden. Für die Fragestellungen A2 und B2 werden Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, nicht jedoch im Vergleich zu Fulvestrant, betrachtet.

2.9.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU formuliert in Modul 4 B eine übergreifende Fragestellung, die nicht zwischen 4 Fragestellungen differenziert, diese jedoch beinhaltet: Ziel des pU ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie sowie als Folgetherapie von Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Entsprechend seiner Fragestellung differenziert der pU auch nicht in seinen Einschlusskriterien zwischen den Fragestellungen. Er legt dennoch Auswertungen zu den Teilpopulationen prä- und perimenopausale Patientinnen (A2 + B2) und postmenopausale Patientinnen (A1 + B1) unabhängig von der endokrinen Vorbehandlung vor.

Die Einschlusskriterien zur Studienausswahl des pU sind dennoch geeignet, auch die Studien zu selektieren, die alle Fragestellungen beantworten. Die meisten Einschlusskriterien sind angemessen, zum Kriterium Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.9.1) sowie Endpunkte ergeben sich jedoch Abweichungen von der Einschätzung des pU.

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.9.4.3.2 zu finden.

2.9.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Zusätzlich zu MONARCH 2 wurde die Studie MONARCH plus identifiziert, die der pU auch in seiner Studienliste aufführt [13]. Diese noch laufende Studie ist potenziell relevant für die vorliegenden Fragestellungen. Da jedoch noch keine Ergebnisse verfügbar sind, wird die Studie nicht für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen.

2.9.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht aus der RCT MONARCH 2.

Aufgrund der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4) sind jeweils Teilpopulationen dieser Studie für die Bewertung des Zusatznutzens für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) und Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) geeignet, nicht jedoch für die Fragestellung A2 (prä- und perimenopausale Patientinnen, initiale endokrine Therapie) und B2 (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten). Für die Fragestellungen A2 und B2 wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Demgegenüber leitet der pU aus der Studie MONARCH 2 Aussagen zu allen Fragestellungen getrennt nach Menopausenstatus ab (A1 + B1 und A2 + B2). Er sieht zudem eine Gesamtbetrachtung aller Fragestellungen im Vergleich zu Fulvestrant als vertretbar und legt daher zusätzlich übergreifende Auswertungen aller Fragestellungen vor.

2.9.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

2.9.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Design der Studie MONARCH 2 sind ausreichend. Angaben zur Studienpopulation finden sich jedoch nur für die gesamte Studienpopulation und auch getrennt nach Menopausenstatus, nicht jedoch zu den relevanten Fragestellungen A1 und B1 getrennt nach endokriner Vortherapie.

Für eine umfassende Beurteilung des Studiendesigns sind zudem Informationen zur geplanten und tatsächlichen Nachbeobachtung der Endpunkte relevant. Diese Informationen liefert der pU nur rudimentär und auch nicht getrennt für die Fragestellungen A1 und B1.

Umgang des pU mit den Ergebnissen zu endokrin naiven Patientinnen

In die Studie MONARCH 2 wurden zunächst Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs unabhängig vom Menopausenstatus eingeschlossen, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhielten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Im weiteren Studienverlauf wurden durch die Protokolländerung vom 30.03.2015 Patientinnen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt, auch nicht (neo)adjuvant, eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin naive Patientinnen), nicht mehr eingeschlossen.

Der pU wertet endokrin naive Patientinnen nicht gemeinsam mit der entsprechenden Studienpopulation von MONARCH 2 für Fragestellung A1 aus. Dies ist nicht sachgerecht, da postmenopausale endokrin naive Patientinnen ebenso wie postmenopausale (neo)adjuvant endokrin vorbehandelte Patientinnen, die die Studienmedikation als initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten, Fragestellung A1 zugeordnet werden. So werden Daten von 36 Patientinnen, die potenziell der Fragestellung A1 zuzuordnen sind, nicht berücksichtigt.

Es ist jedoch zu beachten, dass für die endokrin naiven Patientinnen keine Auswertungen getrennt nach Menopausenstatus vorliegen, sondern eine Auswertung für insgesamt 44 Patientinnen, die auch Patientinnen in Prä – oder Perimenopause beinhalten. Zudem trifft auf 77,8 % der endokrin naiven Patientinnen im Abemaciclib-Arm der Studie auch zu, dass sie zu Studienbeginn entsprechend dem initialen Protokoll mit Abemaciclib in einer höheren Dosierung behandelt wurden, als später zugelassen (200 mg vs. 150 mg, siehe Abschnitt 2.4.1). Es liegen keine Daten vor, die eine Einschätzung des Einflusses der falschen Startdosis auf die Ergebnisse für endokrin naiven Patientinnen ermöglichen. Insgesamt werden die vorliegenden Daten der endokrin naiven Patientinnen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend in Anhang C dargestellt.

Es wird davon ausgegangen, dass die 36 nicht in die Auswertung des pU eingegangenen Patientinnen die vorliegenden Ergebnisse zu Fragestellung A1 (N = 338) nicht in einem relevanten Ausmaß verändert hätten. Eine gemeinsame Darstellung und Auswertung aller randomisierten postmenopausalen Patientinnen, die die Studienmedikation als initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten (sowohl endokrin naive Patientinnen als auch Patientinnen, die bereits (neo)adjuvant eine endokrine Therapie erhielten), wäre jedoch zu bevorzugen, sofern zu dieser Population auch Daten zur Bewertung einer möglichen Effektmofifikation durch die hohe Startdosis vorlägen.

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. Auch die Studienbehandlung entspreche den deutschen Behandlungsstandards [9,14].

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

2.9.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Er beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der

Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) für die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 als niedrig. Dieser Bewertung wird zugestimmt.

Im Dossier präsentiert der pU Auswertungen sowohl für die Gesamtpopulation der Studie MONARCH 2, als auch für die Teilpopulationen der prä- und perimenopausalen (Fragestellungen A2 + B2) und postmenopausalen (Fragestellungen A1 + B1) Patientinnen. Allerdings führt er die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für alle dargestellten Auswertungen basierend auf der Gesamtpopulation der Studie durch. Für diese Bewertung wird das Verzerrungspotenzial für die aus der Studie MONARCH 2 relevanten Teilpopulationen A1 und B1 beurteilt. Sofern nicht anders angegeben, bezieht sich die im Folgenden beschriebene eigene Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse sowohl auf die Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen, die die Studienmedikation als initiale endokrine Therapie erhalten (Fragestellung A1), als auch auf die postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Ergebnis des Endpunkts Gesamtüberleben ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung des Verzerrungspotenzials als niedrig wird gefolgt.

Da für die vom pU betrachteten Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie für das spezifische UE Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3) keine (relevanten) Daten für die Fragestellungen A1 und B1 verfügbar sind (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2), erfolgt an dieser Stelle keine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für diese Endpunkte.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu den Nebenwirkungen gemeinsam als niedrig, diskutiert dennoch in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 B, dass eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Bewertung des niedrigen Verzerrungspotenzials zugestimmt. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wegen potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft: In der Studie MONARCH 2 brachen in der Gesamtpopulation hohe Anteile von Patientinnen die Behandlung ab, wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen unterschieden (61 % im Abemaciclib-Arm und 80 % im

Placeboarm). Dieser Unterschied ist dabei maßgeblich auf den Abbruch wegen Krankheitsprogression zurückzuführen (44 % im Abemaciclib-Arm und 70 % im Placeboarm). Nach Abbruch der Therapie endete die Beobachtung der Patientinnen für alle Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens. Diese unvollständigen Beobachtungen spiegeln sich in den großen Unterschieden in medianen Behandlungsdauern von Abemaciclib bzw. Placebo wider (52 Wochen im Abemaciclib-Arm und 34 Wochen im Placeboarm). Krankheitsprogression ist potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen der Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3). Für die Teilpopulationen A1 und B1 liegen keine Informationen zu den Behandlungsdauern und Abbruchgründen vor, es ist jedoch auf Basis der Informationen der Gesamtpopulation der Studie anzunehmen, dass die Problematik der potenziell informativen Zensierung auch für die Teilpopulationen A1 und B1 zutrifft. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) als hoch eingestuft.

2.9.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.9.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 und 4.2.5.4) des Dossiers. In diesen Abschnitten befinden sich keine für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik. Die Angaben des pU werden daher nicht kommentiert.

2.9.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt ist patientenrelevant. In der Studie MONARCH 2 ist er operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.

In seinen Ausführungen zur Relevanz des Endpunkts Gesamtüberleben führt der pU dennoch aus, dass es bei onkologischen Erkrankungen mit langem Überleben nach Progression, wie dies für eine metastasierende Brustkrebserkrankung der Fall sei, das Gesamtüberleben als Maß der Effektivität durch die Folgetherapien potenziell stark verzerrt ist. Folglich sei es bei diesen Erkrankungen kaum möglich, einen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben nachzuweisen. Diese Thesen des pU sind zu hinterfragen, da die Betrachtung des Wirkstoffs als Teil einer Therapiestrategie erforderlich ist, um Aussagen zum Zusatznutzen einer Therapie für die Patientinnen im Versorgungsalltag zu treffen.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache. Die Bestimmung der Krankheitsprogression basiert dabei auf radiologischen bildgebenden Verfahren unter Anwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Der pU führt mehrere Gründe auf, wegen derer er den Endpunkt als patientenrelevant einstuft. Er gibt an, dass PFS von den Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt akzeptiert werde und Grundlage für Therapieentscheidungen sei. Zudem beschreibt er PFS als Surrogat für Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen und betont den Stellenwert von PFS unter Angabe von Patientenpräferenzstudien [15,16].

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Beurteilung der Progression ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin spürbare Symptomatik ist nicht per se patientenrelevant. Patientenpräferenzstudien können geeignet sein, um eine Gewichtung valider patientenrelevanter Endpunkte vorzunehmen. Surrogate können dabei jedoch nur bei nachgewiesener Validität herangezogen werden [8]. In dem Studienbericht zu der vom pU initiierten Patientenpräferenzstudie wird dagegen sogar darauf hingewiesen, dass der Begriff PFS den Patientinnen in der Regel nicht bekannt war [16]. Keine der vom pU zitierten Quellen [17-30] ist geeignet die Validität von PFS als Surrogat für Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen oder Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet zu zeigen. Auch die Berücksichtigung eines Endpunkts durch Zulassungsbehörden ist kein Nachweis für dessen Patientenrelevanz. Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in der Studie MONARCH 2 direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere direkte Erfassung dieser Endpunkte über die bereits in der Studie genutzten Instrumente geeigneter gewesen.

Zum Endpunkt PFS ist in der Studie MONARCH 2 unter anderem eine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt worden, die nicht objektive Progression als Ereignis berücksichtigt [31,32]. Der pU macht keine genauen Angaben dazu, welche Ereignisse als nicht objektive Progression gewertet wurden, nennt jedoch eine symptomatische Verschlechterung als Beispiel. Eine Progression, die sich durch eine für die Patientin spürbare symptomatische Verschlechterung auszeichnet ist potenziell patientenrelevant. Es liegen jedoch keine weiteren Angaben dazu vor, wie viele der in diese Auswertung eingegangenen Ereignisse eine symptomatische Verschlechterung als Ereignis repräsentieren.

- Tumorbewertung: nicht eingeschlossen

Als Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS betrachtet der pU in seinem Dossier Endpunkte, die er unter dem Begriff Tumorbewertung zusammenfasst. Diese beinhalten die objektive Ansprechrage, die Krankheitskontrollrate und die klinische Nutzenrate. Diese Endpunkte

wurden ebenfalls auf Basis bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Der pU betrachtet sie als Teilaspekte des Endpunkts PFS.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Endpunkte objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und klinische Nutzenrate werden ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin spürbare Symptomatik erfasst. Daher sind auch diese Endpunkte per se nicht patientenrelevant und sie werden aus den oben beschriebenen Gründen nicht herangezogen.

- Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Behandlungsende der nächsten Therapielinie (1 Therapie nach Beendigung der Studienbehandlung) oder bis zum Behandlungsbeginn einer weiteren Therapielinie (2. Therapie nach Beendigung der Studienbehandlung) oder Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Der pU beschreibt diesen Endpunkt als unmittelbar patientenrelevant, da er progressions- und symptomfreie Zeit abbilde.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Validität von diesem Endpunkt als Surrogat für Symptomatik ist nicht gezeigt. Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH 3 direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere direkte Erfassung dieser Endpunkte über die bereits in der Studie genutzten Instrumente geeigneter gewesen.

- Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden Chemotherapie oder Tod. Zudem fand eine Auswertung der Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer nachfolgenden intravenösen Chemotherapie oder Tod statt. Als Sensitivitätsanalysen stellt der pU die Zeit bis zur nachfolgenden endokrinen Therapie und die Zeit bis zur nachfolgenden systemischen Therapie dar. Der pU sieht die Patientenrelevanz durch das Hinauszögern von Nebenwirkungen, die bei einer Chemotherapie auftreten, gegeben.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Zeit bis zu jeglicher nachfolgenden Therapie hängt maßgeblich vom Therapieabbruch aufgrund von Progression oder Nebenwirkungen ab. Während der Therapieabbruch aufgrund von Progression auf Basis bildgebender Verfahren kein patientenrelevanter Endpunkt ist (siehe Erläuterungen zum Endpunkt PFS), wird der Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen in der Studie bereits durch den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfasst. Auch die Validität des Endpunkts Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie als Surrogat für Nebenwirkungen ist nicht gezeigt. Eine längere direkte Erfassung von Nebenwirkungen wäre daher geeigneter gewesen die vom pU antizipierten Auswirkungen von Folgetherapien zu erfassen.

Darüber hinaus ist unklar inwieweit die unter Abemaciclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere Neutropenien CTCAE-Grad ≥ 3) dazu beigetragen haben, dass im Abemaciclib-Arm Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Placeboarm. So zählen Neutropenien zu den Gegenanzeigen für die Behandlung mit Capecitabin und Paclitaxel, die zwei häufigsten Chemotherapien nach Progression in der Studien MONARCH 2 [33,34]. Für weitere Ausführungen siehe auch [35].

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23): eingeschlossen

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH 2 mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst [36-38].

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitszustand bzw. bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Symptomskalen stärkere Symptome. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU ordnet die genannten Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Er stellt zudem im Rahmen der Symptomatik das Ergebnis der Skala „finanzielle Schwierigkeiten“ dar. Die Frage zu finanziellen Schwierigkeiten wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.,

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-BR23 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen mit Brustkrebs in der Studie angewendet. Das Instrument bildet neben Funktionsskalen (siehe Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität) die Skalen Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome, Armsymptome und die Belastung durch Haarausfall ab. Auch für dieses Instrument werden die einzelnen Items auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten bei den Symptomskalen stärkere Symptome und bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion.

Der pU stellt für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in Modul 4 B Responderanalysen dar, die operationalisiert waren als Zeit von der Randomisierung

bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung oder Tod jeglicher Ursache. Die Fragebogen wurden während der Behandlung regelmäßig erhoben und einmalig etwa 30 Tage nach Behandlungsende. Für die Erhebung nach Behandlungsende galt jedoch, dass eine dort erzielte Verbesserung nicht als Verbesserung gewertet wurde, eine Verschlechterung hingegen schon. Der pU begründet dies damit, dass eine Verbesserung in der Zeit der Nachbeobachtung aufgrund von Folgebehandlungen oder der Auflösung von Nebenwirkungen eintreten könne. Diese Operationalisierung der Verschlechterung wurde vom pU post hoc definiert.

Grundsätzlich wird die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als inhaltlich sinnvoll gesehen. Die vom pU gewählte Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung zu den EORTC-Fragebogen ist jedoch nicht sachgerecht. Zum einen wird das Ereignis Tod bereits im Endpunkt Gesamtüberleben erfasst und sollte nicht erneut in eine Auswertung eingehen, da dadurch eine unabhängige Betrachtung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht möglich ist. Zum anderen ist die Begründung, wonach der pU eine Verbesserung der Symptomatik 30 Tage nach Behandlungsende nicht wertet, nicht adäquat. Wenn nach dem Ende der Behandlung eine Verbesserung eintritt, die eine Zuordnung der Patientin als Patientin mit einer dauerhaften Verschlechterung des betreffenden Symptoms nicht mehr zulässt, sollte dies auch dementsprechend ausgewertet werden. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich weder der Einfluss der Todesereignisse noch der Einfluss der Regelung des pU zur Nichtberücksichtigung der Verbesserung nach dem Therapieende einschätzen.

Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von dem Vorgehen des pU in Modul 4 B, die Responderanalysen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Alternative Auswertungen z. B. auf Basis von Mittelwertdifferenzen liegen für die relevanten Teilpopulationen nicht vor. Für die Teilfragestellungen A1 und B1 sind somit keine verwertbaren Daten für diesen Endpunkt verfügbar.

- Schmerz (mBPI-SF): eingeschlossen

Neben den EORTC-Fragebogen wendet der pU den mBPI-SF zur Erfassung von Schmerz an. Mit dem BPI-SF kann die Schmerzintensität (4 Skalen), die Beeinträchtigung durch den Schmerz (7 Skalen) erfasst und separat oder gemeinsam ausgewertet werden [39]. Die Skalen erfassen Werte von 0 bis 10, wobei 0 keinem Schmerz bzw. keiner Beeinträchtigung und 10 dem schlimmsten vorstellbaren Schmerz bzw. einer vollständigen Beeinträchtigung entspricht. Im mBPI fehlen im Vergleich zum BPI-SF die Frage (ja/nein) zum Vorhandensein von Schmerz, die Grafik zur Markierung der schmerzenden Stellen und die Frage nach der Besserung durch die Schmerzmedikation. Keine geht in die Berechnung der Scores ein. Die für den BPI-SF empfohlenen Auswertungen können ohne diese Fragen vorgenommen werden. Obwohl empfohlen, wird alle Fragen zur Schmerzintensität zu berücksichtigen, kann die Frage „schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ auch separat betrachtet werden kann [40].

Der pU legt im Dossier Responderanalysen vor, die neben einem Anstieg von ≥ 2 Punkten in der Skala „schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“, den Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [41] sowie Tod jeglicher Ursache als Ereignis werten. Der Anstieg von ≥ 2 Punkten in der Skala „schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ wird als geeignetes Kriterium gewertet [42]. Ebenfalls wird der Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe gemäß dem dreistufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO als angemessenes Responder-Kriterium eingestuft: die Einleitung einer nächsten Schmerzmittelstufe und damit der Intensität und Stärke der Schmerztherapie erfolgt, wenn sich die Schmerzen der Patientinnen so sehr verschlimmern, dass eine Behandlung mit einem Medikament vorheriger Stufe (z. B. mit einem nicht opiathaltigen Medikament) nicht mehr ausreichend ist für eine adäquate Schmerzkontrolle. Demgegenüber ist der Einschluss von Tod bei der Erfassung von Symptomatik nicht sachgerecht (siehe oben). Gleichzeitig liegen auch keine einzelnen Auswertungen zu den 3 verschiedenen Responsekriterien für die relevanten Teilpopulationen vor. Alternative Auswertungen z. B. auf Basis von Mittelwertdifferenzen liegen für die relevanten Teilpopulationen ebenfalls nicht vor. Insgesamt gibt es keine verwertbaren Daten für diesen Endpunkt für die Fragestellungen A1 und B1.

- Skelettassoziierte Ereignisse: in der vorliegenden Operationalisierung nicht eingeschlossen

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse wurde in der Studie MONARCH 2 als Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten einer Rückenmarkskompression, einer pathologischen Fraktur, Bestrahlung des Knochens oder Operation am Knochen erfasst. Der pU gibt in Modul 4 B an diesen Endpunkt nicht darzustellen, da maximal 10 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm ein Ereignis hatten.

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen, da auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ausgeschlossen werden kann, dass die erhobenen Frakturen asymptomatisch und somit ggf. nicht patientenrelevant sind. Darüber hinaus legt der pU keine separaten Auswertungen zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts vor. Die notwendigen Auswertungen liegen zudem nicht für die relevanten Teilpopulationen vor.

- Gesundheitszustand (ECOG-PS): nicht eingeschlossen

Der pU erhebt den Gesundheitszustand über die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung im ECOG-PS. Dabei wertet er das erste Auftreten eines ECOG-PS ≥ 2 als Ereignis. Er begründet dies damit, dass ab einem ECOG-PS von 2 die Patientin nicht mehr arbeitsfähig sei und dies einen gravierenden Einschnitt in das alltägliche Leben der Patientin bedeute.

Die Auswertung des Gesundheitszustands über die ECOG-PS wird nicht herangezogen. Es handelt es sich beim ECOG-PS um eine Fremdeinschätzung durch den Untersucher und nicht

um eine von der Patientin selbst wahrgenommene Einschätzung ihres Gesundheitszustands Die in der Studie genutzten EORTC Fragebogen und auch die EQ-5D-5L VAS sind besser geeignet die von der Patientin erfahrene Symptomatik, den Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt zu erfassen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über die EQ-5D-5L VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf der die Patientin die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU legt in Modul 4 B für die EQ-5D-5L VAS Responderanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Der pU verwendet für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung primär eine Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten und stellt zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar. Zusätzlich wertet er den Tod jeglicher Ursache als Ereignis. Um die Validität der MIDs zu zeigen, bezieht er sich auf die Arbeit Pickard 2007 [43].

Diese Arbeit von Pickard 2007 ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D-5L VAS zu zeigen. Die von Pickard 2007 ermittelten MID-Abschätzungen fußen auf einer einzelnen Erhebung und wurden nicht über Veränderungen der Patienten und Patientinnen zu verschiedenen Messzeitpunkten (Längsschnitt) ermittelt. Bei der MID handelt es sich jedoch um eine von den Patientinnen und Patienten auf individueller Ebene selbst als wichtig wahrgenommene Änderung im interessierenden Endpunkt (hier der Gesundheitszustand) und ist deshalb in einer Längsschnittstudie zu ermitteln. Die Arbeit Pickard 2007 kann somit aufgrund ihres Querschnittsdesigns nicht zur Ableitung einer MID herangezogen werden. Weitere Details zur Arbeit von Pickard 2007 sind in der Nutzenbewertung A18-33 dargestellt [44].

Zudem ist auch die Wertung von Tod jeglicher Ursache als Ereignis nicht sachgerecht, da der Tod bereits über das Gesamtüberleben erfasst wird und durch den Einschluss von Tod in die Analyse eine unabhängige Betrachtung von Morbidität nicht möglich ist. Zudem verfährt der pU hier analog zu den EORTC-Fragebogen und wertet eine Verbesserung, die nach Therapieende auftritt nicht, eine Verschlechterung hingegen schon. Dies ist nicht adäquat (siehe oben).

Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Responderanalyse nicht herangezogen. Alternative Auswertungen z. B. auf Basis von Mittelwertdifferenzen liegen für die relevanten Teilpopulationen nicht vor. Für die Teilfragestellungen A1 und B1 sind somit keine verwertbaren Daten für diesen Endpunkt verfügbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23): eingeschlossen

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: 1 Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion). Zusätzlich wurden die Funktionsskalen Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive über den EORTC QLQ-BR23 erfasst und ebenfalls der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Wie für den Endpunkt Symptomatik beschrieben (siehe oben), sind die Responderanalysen des pU aufgrund der Wertung von Tod als Ereignis und des nicht nachvollziehbaren Umgangs mit Verbesserungen nach Therapieende nicht verwertbar. Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von dem Vorgehen des pU in Modul 4 B, die Responderanalysen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Alternative Auswertungen z. B. auf Basis von Mittelwertdifferenzen liegen für die relevanten Teilpopulationen nicht vor. Für die Teilfragestellungen A1 und B1 sind somit keine verwertbaren Daten für diesen Endpunkt verfügbar.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Es liegen zudem keine Daten zu den relevanten Teilpopulationen vor.

- SUEs: eingeschlossen
- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU legt Ergebnisse sowohl für den Endpunkt Abbruch eines oder beider Medikamente, als auch den kompletten Therapieabbruch vor. Bei der Operationalisierung Abbruch eines oder beider Medikamente geht jede Patientin, die einen Teil der Studienmedikation oder beide Medikamente gleichzeitig abbricht in die Auswertung ein. Bei der Operationalisierung kompletter Therapieabbruch geht jede Patientin, die die beiden Medikamente der Therapie gleichzeitig abbricht oder bei vorherigen Abbruch eines Teils der Studienmedikation nun die verbleibende Medikation absetzt, in die Auswertung ein. Patientinnen, die wegen UEs Abemaciclib oder Placebo abbrechen mussten aber weiterhin Anastrozol oder Letrozol erhalten, werden hier nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Auswertung des Abbruchs eines oder beider Medikamente wegen UEs herangezogen, da die Patientinnen, die die komplette Therapie

abbrachen, auch in der Auswertung des Abbruches eines oder beider Medikamente vertreten sind und zusätzlich UEs, die zum Abbruch eines Teils der Medikation führen, ebenfalls in der Auswertung berücksichtigt werden.

- Spezifische UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen, zu diesem Endpunkt fehlen jedoch Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen A1 und B1 vor.

Eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ist nicht möglich, da Daten zu den häufigen Ereignissen aus der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für die Teilpopulationen für Fragestellung A1 und B1 fehlen. Sowohl für eine Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch Auswahl und Bewertung weiterer spezifischer UEs wären Ereigniszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebenen notwendig.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm für postmenopausale Frauen in Anhang A dargestellt.

Der pU stellt in Modul 4 B Ergebnisse zur Anzahl der Patientinnen mit mindestens 1 UE auf SOC- und PT-Ebene für häufige UEs als auch für häufige SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs dar. Allerdings führt er keine Ereigniszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene durch, schließt diese UEs nicht explizit in seine Nutzenbewertung ein und betrachtet auch nicht die relevanten Teilpopulationen zu Fragestellung A1 und B1, sondern unterscheidet lediglich in prä- und perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen.

Es ist zu beachten, dass der pU sich bei der Analyse der PTs und SOCs nicht konsequent an die durch das Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vorgegebene Einteilung hält, sondern einige PTs zu einer gemeinsamen Betrachtung, sogenannten konsolidierten PTs, zusammenfasst. So beinhaltet z. B. der in den Tabellen zu den häufigen UEs als PT „Neutropenie“ aufgeführte und der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zugeordnete Begriff neben dem MedDRA PT „Neutropenie“ auch den MedDRA PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“. Da Auswertgen auf SOC- und PT-Ebene für die relevanten Teilpopulationen nicht vorliegen, hat das Vorgehen des pU keine weitere Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

2.9.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4.2 und 2.6.2 hinausgehenden Anmerkungen. Für die Fragestellungen A2 und B2 liegen keine Daten vor.

2.9.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU gibt an, auf einen Interaktionstest zu verzichten, wenn in einer Subgruppe < 10 Ereignisse aufgetreten sind. Für die Nutzenbewertung werden jedoch Interaktionstests als noch sinnvoll erachtet, wenn jede Subgruppe ≥ 10 Personen umfasst und zusätzlich in mindestens einer Subgruppe ≥ 10 Ereignisse aufgetreten sind [8].

Subgruppenmerkmale

Der pU stellt in Modul 4 B eine Reihe an Subgruppenmerkmalen dar. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für beide Fragestellungen Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien), Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere), Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär vs. nicht vorbehandelt) berücksichtigt. Dabei stellt das Merkmal „Sensitivität gegenüber endokriner Therapie“ durch die Operationalisierung von primärer Resistenz (krankheitsfreies Intervall von ≤ 24 Monaten während einer adjuvanten endokrinen Therapie oder Progression innerhalb von 6 Monaten während einer endokrinen Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium) und sekundärer Resistenz (endokrin vortherapierten Patientinnen, die nicht die Kriterien für primäre Resistenz erfüllten) den Einfluss eines krankheitsfreien Intervalls dar.

Für Fragestellung A1 wurde zudem das Subgruppenmerkmal endokrine Vortherapie (nur Tamoxifen vs. nur Aromatasehemmer vs. beide) ausgewählt, da so der Einfluss verschiedener Therapien im (neo)adjuvanten Setting analysiert werden kann.

Für Fragestellung B1 wurde stattdessen zusätzlich das Subgruppenmerkmal vorangegangene antiöstrogene Therapie (ja vs. nein) berücksichtigt. Den Hinweisen des G-BA folgend werden in die Nutzenbewertungen für Fragestellung B1 auch Patientinnen mit einer Vorbehandlung mit Aromatasehemmer berücksichtigt. Diese Frauen sowie Frauen, die andere endokrine Vortherapien erhalten haben, werden in der Ausprägung nein dieses Merkmals berücksichtigt. Aus den Daten ist ersichtlich, dass in der Studie MONARCH 2 maximal vereinzelt Frauen der Teilfragestellung B1 eine andere endokrine Vortherapie als Antiöstrogene oder Aromatasehemmer erhielten. Somit ermöglicht dieses Subgruppenmerkmal die Betrachtung

der Patientinnen, die der Zulassung von Fulvestrant entsprechen gegenüber den Patientinnen, die vorher Aromatasehemmer erhalten haben.

Der pU legt zwar Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation, prä- und perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen vor, jedoch nicht für die relevante Teilpopulationen A1 und B1.

Subgruppenanalysen des pU für postmenopausale Patientinnen zum Merkmal „vorangegangene endokrine Therapie für die metastasierte / lokal fortgeschrittene Erkrankung“ (ja vs. nein) brachten verwertbare Daten für die Fragestellungen A1 und B1 zu einigen Endpunkten.

Die vom pU durchgeführte Subgruppenanalyse nach Startdosis von Abemaciclib (200 mg vs. 150 mg) ist sinnvoll, um eine mögliche Effektmodifikation einzuschätzen, wurde jedoch nicht für die relevanten Teilpopulationen A1 und B1 getrennt durchgeführt.

2.9.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant herangezogen.

2.9.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant herangezogen.

2.9.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant herangezogen.

2.9.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)

2.9.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU geht bei der Studie MONARCH 2 von einem niedrigen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch für alle von ihm herangezogenen Endpunkte aus und leitet daher für alle Endpunkte maximal Hinweise ab. Die falsche Startdosis von Abemaciclib berücksichtigt der pU an dieser Stelle nicht.

Der Einschätzung des pU bezüglich der Relevanz einzelner Endpunkte und des Verzerrungspotenzials einzelner Endpunkte wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.9.4.2 und 2.9.4.3.2). Zudem ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung Konsequenzen für die abschließende Betrachtung der Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der Tatsache, dass bei knapp einem Drittel der Patientinnen die über den Vorgaben der Fachinformation liegende Startdosis von Abemaciclib verwendet wurde (siehe Abschnitte 2.4.1, 2.4.2.2 und 2.6.2.2), sodass in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.9.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass Fulvestrant sowohl für postmenopausale als auch für prä- und perimenopausale Patientinnen eine adäquate Vergleichstherapie sei und führt seine Bewertung getrennt nach Menopausenstatus auf Endpunktebene durch. Es sieht zudem eine Gesamtbetrachtung aller Fragestellungen im Vergleich zu Fulvestrant als vertretbar und legt daher übergreifende Auswertungen aller Fragestellungen vor.

In den Subgruppenanalysen des pU zeigen sich Effektmodifikationen im Merkmal Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere). Bei prä- und perimenopausale Patientinnen sieht der pU Effekte zum Vorteil von Abemaciclib in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Effekte zum Nachteil von Abemaciclib stellt er bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen fest. Bei den postmenopausalen Patientinnen zeigt sich in den Analysen des pU ein ähnliches Bild wobei er hier zusätzlich einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität für postmenopausale Frauen mit viszeralen Metastasen sieht. In der Gesamtschau leitet der pU für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant sowohl als initiale endokrine Therapie als auch nach vorangegangener endokrinen Therapie für prä- und perimenopausale Patientinnen und für postmenopausale Patientinnen einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Für die Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen gibt er einen erheblichen Zusatznutzen an.

Dem Vorgehen des pU bei der Darstellung der Studienergebnisse wird nicht gefolgt. Fulvestrant stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie für prä- und perimenopausale Patientinnen dar. Somit können die Daten der Studie MONARCH 2 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung A2 und B2 herangezogen werden.

Der pU führt eine Bewertung getrennt nach Menopausenstatus auf Endpunktebene durch, berücksichtigt jedoch nicht die endokrine Vortherapie und somit nicht separat die

Fragestellungen A1 und B1. Die Subgruppenanalysen des pU für postmenopausale Patientinnen zum Merkmal „vorangegangene endokrine Therapie für die metastasierte / lokal fortgeschrittene Erkrankung“ (ja vs. nein) brachten verwertbare Daten für die Fragestellungen A1 und B1 zu einigen Endpunkten der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen. Subgruppenanalysen liegen für Fragestellung A1 und B1 nicht vor.

Die Betrachtung der Ergebnisse der verfügbaren Daten patientenrelevanter Endpunkte ergibt für beide Fragestellungen ausschließlich Effekte zum Nachteil von Abemaciclib. In der Gesamtschau der Ergebnisse wird sowohl für Fragestellung A1 als auch für Fragestellung B1 in der vorliegenden Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Details zur Beurteilung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 2.4.3 (Fragestellung A1) und 2.6.3 (Fragestellung B1) dargestellt.

2.9.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.9.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant eingesetzt.

2.9.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant herangezogen.

2.9.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.9.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

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. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Abemaciclib [5]. Laut Fachinformation ist Abemaciclib angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit

- einem Aromatasehemmer oder
- Fulvestrant

als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden [5].

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombination mit Fulvestrant.

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation der Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in

- postmenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A1),
- prä- und perimenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A2),
- postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1) und
- prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2).

Darüber hinaus wird seitens des G-BA davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

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

endokrinen 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 ermittelt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten.

1) Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs

Zunächst bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland. Hierzu führt er einen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) [45] an. Diesem entnimmt er als Untergrenze für seine Berechnung der Zielpopulation eine prognostizierte Inzidenz von 71 900 Patientinnen für das Jahr 2018. Des Weiteren entnimmt er demselben Bericht die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014, die laut Schätzung des RKI bei 311 400 Patientinnen lag und setzt diese als Obergrenze an.

2) Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Das Vorgehen des pU in diesem Schritt entspricht dem im Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [46]. Er überträgt die Summe mehrerer Anteile auf die zuvor ermittelte Spanne aus Schritt 1.

Zuerst zieht er einen Anteil von 7,1 % der Patientinnen mit primär metastasiertem Brustkrebs – operationalisiert als Patientinnen mit Stadium IV bei Diagnose nach Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) – bezogen auf Neuerkrankungen in den Jahren 2009 bis 2011 heran. Dieser Anteil entstammt ursprünglich dem Krebsregister Schleswig-Holstein [47].

Zusätzlich berücksichtigt der pU den Anteil der Patientinnen, die bei Primärdiagnose noch keine Metastasen haben und diese erst im Krankheitsverlauf entwickeln. Diesen Anteil beziffert der pU mit 11,4 % innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung. Er basiert auf Daten des Tumorregisters München für die Diagnosejahre 1998 bis 2014, wie dem Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [46] bzw. der dazugehörigen Bewertung [48] zu entnehmen ist.

Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs operationalisiert der pU als UICC-Stadium IIIC und setzt für diese einen auf Neuerkrankungen bezogenen Anteil von 3,6 % auf Grundlage des Krebsregisters Baden-Württemberg für das Jahr 2009 an [49].

Der pU überträgt die Summe dieser drei Anteile in Höhe von 22,1 % auf die in Schritt 1 angegebene Patientenzahl. Auf diese Weise ergeben sich eine Untergrenze von 15 890 und eine Obergrenze von 68 819 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

3) Anzahl der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs

Der pU bezieht sich bei der Ermittlung des Anteils der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs erneut auf das Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [46]. In diesem wurde ein Anteil von 64,5 % auf Basis von Daten des Tumorregisters München ausgewiesen. Dieser Anteilswert bezieht sich auf Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Diagnosezeitraum von 2002 bis 2013.

Der pU überträgt diesen Anteil auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl und berechnet somit 10 249 bis 44 389 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

4) Aufteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus

Für die Aufteilung der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Menopausenstatus zieht der pU die im Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 verwendeten Anteile heran [46,48]. Auf Grundlage altersspezifischer Bevölkerungszahlen und Inzidenzraten für Brustkrebs sowie der Annahme eines Alters von 50 Jahren für den Eintritt der Menopause wurden dort Anteile von 14,2 % für prä- und perimenopausale Patientinnen und 85,8 % für postmenopausale Patientinnen ermittelt.

Die Anteile überträgt der pU auf die Patientenzahlen aus Schritt 3. Es ergeben sich somit

- 1455 bis 6303 prä- und perimenopausale Patientinnen und
- 8794 bis 38 085 postmenopausale Patientinnen.

5) Anzahl der Patientinnen, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie infrage kommen

Der pU nennt die endokrine Therapie als Therapie der Wahl gemäß Leitlinien für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [9-11,14]. Demzufolge würden alle in Schritt 4 ermittelten Patientinnen für eine endokrine Therapie infrage kommen. Da der pU jedoch davon ausgeht, dass dies nicht der Versorgungsrealität entspricht, zieht er Daten aus 2 Krebsregisterstudien [50,51] heran, um den Anteil der Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhalten, zu ermitteln.

Eine der Studien [50] bezieht sich auf das Tumorregister Mammakarzinom (TMK) und die darin zwischen 2007 und 2015 registrierten erwachsenen Patientinnen mit metastasiertem oder inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. In der Analyse wurden 1395 Patientinnen mit begonnener palliativer Erstlinientherapie und dokumentiertem HR / HER2-Status betrachtet. Für die Untergrenze des Anteils mit endokriner Therapie greift der pU auf Angaben zur Erstlinientherapie bei HR-positiven Patientinnen aus 2 Erhebungszeiträumen der Analyse zurück. Aus diesen berechnet der pU eine Untergrenze von 43,5 % (Mittelwert aus 35 % [2007 bis 2009] und 52 % [2013 bis 2015]).

Für die Obergrenze des Anteils der Patientinnen mit endokriner Therapie stützt der pU sich auf eine Auswertung von Daten des PRAEGNANT-Registers aus den Jahren 2014 bis 2017 [51]. In dieser Analyse wurden 958 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs einbezogen, zu deren Therapie im metastasierten Stadium Informationen vorlagen. Der pU zieht deren Anteil von 45,9 % mit einer endokrinen Monotherapie in der Erstlinie als Obergrenze heran.

Der pU bezieht den niedrigeren Anteil auf die Untergrenze und den höheren Anteil auf die Obergrenze der Patientenzahlen aus Schritt 4. Auf diese Weise ermittelt er

- 633 bis 2893 prä- und perimenopausale Patientinnen und
- 3825 bis 17 481 postmenopausale Patientinnen,

die eine endokrine Therapie in der Erstlinie erhalten.

6) Anzahl der Patientinnen mit Fulvestrant als Erstlinientherapie

Der pU schränkt die Patientinnen aus Schritt 5 daraufhin ein, ob sie als Erstlinientherapie Fulvestrant erhalten. Diesen Schritt begründet der pU mit der Versorgungsrealität. Die weitere Eingrenzung sei erforderlich, da die Zulassung von Abemaciclib unterschiedliche Kombinationstherapien (Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant [5]) ermöglicht.

Aus der Analyse des TMK [50] extrahiert der pU einen Anteil von 19 % für Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, die zwischen 2013 und 2015 Fulvestrant als endokrine Erstlinientherapie erhalten haben und setzt diesen als Untergrenze an.

Als Obergrenze übernimmt der pU einen Anteilswert von 32,3 % aus der Auswertung von Daten des PRAEGNANT-Registers [51]. Dieser Wert stellt das Verhältnis von Patientinnen mit Fulvestrant-Monotherapie in der Erstlinie zu allen Patientinnen, die in einer der erhaltenen Therapielinien eine Monotherapie mit Fulvestrant erhalten haben, dar.

Demnach ergeben sich laut pU basierend auf der Patientenzahl aus Schritt 5

- 120 bis 934 prä- und perimenopausale Patientinnen und
- 727 bis 5646 postmenopausale Patientinnen

mit Fulvestrant als Erstlinientherapie.

7) Anzahl der Patientinnen in der Zweitlinientherapie mit einer endokrinen Vortherapie

Für den Anteil der Patientinnen in der Zweitlinientherapie, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, zieht der pU erneut Angaben aus dem TMK und dem PRAEGNANT-Register heran [50,51]. An dieser Stelle berücksichtigt der pU Daten des TMK für den gesamten Auswertungszeitraum der Jahre 2007 bis 2015. Er trifft für seine Berechnung die Annahme,

dass nur Frauen für eine endokrine Zweitlinientherapie infrage kommen, wenn sie auch eine endokrine Therapie in der Erstlinie erhalten haben. Unter dieser Annahme ermittelt der pU einen unteren Anteilswert von 62 %, der sich anhand der jeweiligen Anzahl der Patientinnen mit endokriner Monotherapie in der Erst- und Zweitlinie aus dem PRAEGNANT-Register [51] ergibt. Basierend auf dem TMK [50] berechnet er außerdem einen oberen Anteilswert von 77 % anhand der jeweiligen Patientenzahl mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs und endokriner Therapie in der Erst- und Zweitlinie.

Der pU bezieht diese Anteile auf die Ergebnisse aus Schritt 5 und ermittelt somit

- 393 bis 2228 prä- und perimenopausale Patientinnen
- 2372 bis 13 461 postmenopausale Patientinnen

mit einer endokrinen Zweitlinientherapie nach vorangegangener endokriner Erstlinientherapie.

8) Anzahl der Patientinnen mit Fulvestrant als Zweitlinientherapie

Im vorletzten Schritt ermittelt der pU – analog zum Vorgehen bei der Erstlinientherapie – die Anzahl der Patientinnen, die in der Zweitlinientherapie für eine Behandlung mit Fulvestrant infrage kommen. Basierend auf den Daten zu Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs aus der Analyse des TMK [50] schätzt der pU einen unteren Anteilswert von 19 %. Dafür greift er auf die ungefähren Angaben zum Anteil von Fulvestrant an der endokrinen Zweitlinientherapie aus einer Abbildung zurück und bildet den Mittelwert für 2 Erhebungszeiträume (2007 bis 2011 bzw. 2012 bis 2015). Der Analyse des PRAEGNANT-Registers [51] entnimmt der pU einen oberen Anteilswert von 25,7 %. Dieser stellt das Verhältnis von Patientinnen mit Fulvestrant-Monotherapie in der Zweitlinie zu allen Patientinnen, die in einer der erhaltenen Therapielinien eine Monotherapie mit Fulvestrant erhalten haben, dar.

Bezogen auf die Zahlen aus Schritt 7 errechnet der pU auf diese Weise

- 75 bis 573 prä- und perimenopausale Patientinnen und
- 451 bis 3459 postmenopausale Patientinnen

mit Fulvestrant als Zweitlinientherapie.

9) Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU legt einen GKV-Anteil für das Jahr 2016 von 87,25 % in der Gesamtbevölkerung zugrunde [52]. Übertragen auf die Patientenzahlen der Schritte 6 (Initialtherapie) und 8 (Zweitlinientherapie) ergeben sich laut pU mit Bezug auf die Kombination von Abemaciclib mit Fulvestrant in der GKV-Zielpopulation mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

- 634 bis 4927 postmenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A1),
- 105 bis 815 prä- und perimenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A2),
- 393 bis 3018 postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1) und
- 65 bis 500 prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2).

Der pU berechnet ferner die Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant in Erst- bzw. Zweitlinie, die eine viszerale Metastasierung aufweisen. Dieses Vorgehen wird nicht bewertet, da für diese Patientinnen keine separate Aussage zum Zusatznutzen gemacht wird.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Allerdings ist das Vorgehen mit methodischen Schwächen versehen. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation stellen eine Unterschätzung dar. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert:

Zu Schritt 2

Wie bereits im zuvor erwähnten Verfahren zu Palbociclib [46,48] ist anzumerken, dass der pU die auf Neuerkrankungen bezogenen Anteilswerte für Patientinnen mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium gleichermaßen auf die Inzidenz (Untergrenze) und die 5-Jahres-Prävalenz (Obergrenze) überträgt. Aufgrund der mit einem fortgeschrittenem Stadium verbundenen ungünstigeren Prognose, ist für die Inzidenz ein höherer Anteil von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs als für die Prävalenz anzunehmen. Folglich führt das Vorgehen des pU in diesem Schritt zu einer Überschätzung der Obergrenze.

Der Anteil der Patientinnen, bei denen es im Krankheitsverlauf zu einer Metastasierung kommt, ist – analog zur erwähnten früheren Bewertung von Palbociclib [48] – als unsicher anzusehen. Beispielsweise bezieht sich der Anteil aus dem damaligen Dossier [46] nur auf Patientinnen, die innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden, obwohl bei Betrachtung eines längeren Zeitraums von einem höheren Anteil auszugehen ist.

Darüber hinaus ist der vom pU für das Stadium IIIC nach UICC angesetzte Anteil als unsicher anzusehen. Wie bereits in der früheren Bewertung zu Palbociclib angemerkt [48], stammt der Anteil von 3,6 % aus einer Auswertung aus dem Jahr 2009 und weist daher eine eingeschränkte Aktualität auf. Ferner wurde auf ein erhebliches Verzerrungspotenzial hingewiesen, da unter anderem die Brustkrebszentren zum Auswertungszeitpunkt noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Der pU gibt an dieser Stelle an, dass keine aktuelleren Daten identifiziert werden konnten.

Des Weiteren vernachlässigt der pU – im Gegensatz zu seinem Vorgehen bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs – die Patientinnen, die im Verlauf durch eine Progression der Erkrankung in das Stadium IIIC eintreten.

Zu Schritt 3

Bei der Anteilsberechnung für die Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus greift der pU erneut auf Angaben aus dem Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [46] zurück. In der zugehörigen Bewertung [48] wurde angemerkt, dass in der zugrunde liegenden Auswertung für 15,3 % der betrachteten Patientinnen keine Angabe zum Rezeptorstatus vorliegt. Außerdem bezieht sich der Anteil von 64,5 % lediglich auf metastasierten und nicht auf lokal fortgeschrittenen Brustkrebs. Aus diesen Gründen ist auch hier von Unsicherheit auszugehen.

Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass der pU Anteile aus weiteren Quellen nennt [50,51,53], die vom in der Berechnung angesetzten Wert abweichen. Es ist jedoch unklar, inwieweit die Ergebnisse der verschiedenen Patientenkollektive auf die Gesamtheit der Patientinnen in der GKV mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs übertragbar sind.

Zu Schritt 4

Die Einteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus übernimmt der pU erneut aus dem Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [46]. Wie bereits in der entsprechenden Bewertung angemerkt [48], kann der Anteil der postmenopausalen Patientinnen überschätzt sein, da ein geringeres als das durchschnittliche Alter für den Beginn der Menopause angenommen wurde. Da ein späterer Eintritt in die Menopause vom pU als Risikofaktor für den Brustkrebs angeführt wird [54], könnte die Menopause bei Frauen mit Brustkrebs später einsetzen als bei Frauen allgemein. Dies würde zu einer weiteren Überschätzung des Anteils der postmenopausalen Patientinnen (respektive einer Unterschätzung des Anteils prä- und perimenopausaler Patientinnen) durch den pU führen.

Des Weiteren ist die Übertragbarkeit des Anteils auf Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und auf die 5-Jahres-Prävalenz fraglich, weil der Anteil anhand der Altersverteilung aller neu an Brustkrebs erkrankten Patientinnen innerhalb von 1 Jahr ermittelt wurde.

Zu den Schritten 5 bis 8

In den Schritten 5 bis 8 berücksichtigt der pU verschiedene Anteilswerte, die sich laut pU auf die Anwendung endokriner Therapien in der Versorgungsrealität beziehen. Dabei geht er implizit davon aus, dass nur der Anteil der Patientinnen für eine Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant infrage kommt, der im aktuellen Versorgungsgeschehen (auf Grundlage von Registerdaten für den Zeitraum 2014 bis 2017 [51] bzw. 2007 bis 2015 [50]) eine endokrine Behandlung mit Fulvestrant erhält. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist die Anzahl der Patientinnen relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib infrage kommen. Dies umfasst

sämtliche Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib entweder als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten können [5]. Die Schritte 5 bis 8 der Berechnung des pU führen daher zu einer deutlichen Unterschätzung der Zielpopulation. Sie stellen eine weitere Eingrenzung der Zielpopulation dar, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet ergibt. Zudem sind auf die methodischen Schwächen der Berechnungen in Schritt 5 bis 8 hinzuweisen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenz für Patientinnen mit Brustkrebs in den nächsten Jahren konstant bleiben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.8 zu entnehmen.

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, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.
- Für prä- und perimenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.
- 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 steroidal 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 stellt für die verschiedenen Patientengruppen Kosten von Wirkstoffen dar, die über die vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgezählten zugelassenen Wirkstoffe hinausgehen. Dies betrifft folgende Wirkstoffe bei den verschiedenen Fragestellungen:

- A1: Palbociclib und Ribociclib
- A2: Anastrozol, Letrozol und Palbociclib
- B1: Palbociclib
- B2: Anastrozol und Palbociclib

Diese werden in der folgenden Bewertung daher nicht berücksichtigt.

Der pU macht mit Bezug auf Fragestellung B2 keine Angaben zu den Kosten der ebenfalls vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgezählten Wirkstoffe Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat. An dieser Stelle werden die Angaben zu Exemestan, die der pU für die Fragestellung B1 macht, herangezogen.

Der pU weist die Kosten der von ihm berücksichtigten Wirkstoffe jeweils separat aus. In der vorliegenden Bewertung werden jeweils die vom pU ermittelten Kosten der Kombinationspartner zusätzlich dargestellt. Außerdem wird für die Patientengruppe der Fragestellung B2 davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon weitergeführt wird.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4,5,55-61].

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Fulvestrant berechnet der pU lediglich die Behandlungsdauer für das 1. Jahr der Behandlung (13 Behandlungstage). In den Folgejahren beträgt die Behandlungsdauer 12 Behandlungstage [4].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,5,55-61].

Für Fulvestrant setzt der pU einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 6500 mg an. Dies stellt den Verbrauch im 1. Behandlungsjahr dar. Für die Folgejahre reduziert sich der Verbrauch aufgrund der niedrigeren Zahl an Behandlungstagen auf 6000 mg pro Jahr [4].

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnung nicht die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne von 20 bis 40 mg täglich und geht stattdessen von 20 mg täglich aus, da diese Dosis laut Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [60].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abemaciclib ist mit Stand vom 01.11.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe aufrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Exemestan, Goserelin, Leuprorelin und Tamoxifen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 wieder.

Bei Abfrage von Everolimus zum 15.07.2018 ergeben sich mit 13 488,16 € höhere Kosten nach Abzug der Rabatte als vom pU angegeben (13 250,65 €).

Für Anastrozol und Letrozol gibt der pU nicht den korrekten Festbetrag an. Bei Abfrage zum 15.07.2018 ergeben sich mit 81,06 € für Anastrozol bzw. 75,67 € für Letrozol geringere Kosten nach Abzug der Rabatte als vom pU angegeben (99,74 € bzw. 95,03 €).

Der pU gibt für Fulvestrant die Kosten einer Packung mit 2 Fertigspritzen an, obwohl sich seine Angabe zu den Jahrestherapiekosten nach eigener Berechnung auf Grundlage der Kosten einer Packung mit 6 Fertigspritzen ergibt.

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 früheren Beschlüssen des G-BA zu Ribociclib und Palbociclib [12,62].

Damit vernachlässigt der pU die Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen, wie zum Beispiel die Überwachung des Blutbildes bei Abemaciclib [5] oder bei Tamoxifen [60].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 24 in Abschnitt 4.4. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Der pU ermittelt für Abemaciclib Arzneimittelkosten pro Patientin in Höhe von 41 008,92 €. Diese Angabe ist plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Exemestan, Goserelin und Leuprorelin sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Anastrozol und Letrozol sind aufgrund der jeweils falschen Angabe zu den Festbeträgen überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten von Fulvestrant ergibt sich nach eigener Berechnung auf Grundlage der Kosten einer Packung mit 6 Fertigspritzen. Die Angabe ist für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Für die Folgejahre ergeben sich durch die kürzere Behandlungsdauer niedrigere Arzneimittelkosten.

Der pU unterschätzt die Arzneimittelkosten für Everolimus, da die von ihm angesetzten Kosten nach Abzug der Rabatte vom Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 abweichen.

Für Tamoxifen gibt der pU Arzneimittelkosten für die laut Fachinformation [60] in der Regel ausreichend wirksame Dosis von 20 mg an. Die Angabe ist für diese Dosis plausibel.

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht 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 und der Kombinationspartner für Abemaciclib.

Der pU gibt an, dass für Abemaciclib und Fulvestrant Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile als Kontraindikation zu berücksichtigen sind [4,5]. Außerdem nennt er für Fulvestrant eine schwere Einschränkung der Leberfunktion [4]. Der pU rechnet aber nicht mit einem grundsätzlichen Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation stellen eine Unterschätzung sowohl der Ober- als auch der Untergrenze der einzelnen Fragestellungen dar. Dies liegt insbesondere an der Eingrenzung auf den Anteil der Patientinnen, die im aktuellen Versorgungsgeschehen eine endokrine Behandlung mit Fulvestrant in Erst- oder Zweitlinie erhalten (Schritt 5 bis 8). Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist die Anzahl der Patientinnen relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib infrage

kommen. Dies umfasst sämtliche Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib entweder als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten können [5].

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Abemaciclib, Exemestan, Goserelin, Leuprorelin und für die laut Fachinformation [60] in der Regel ausreichend wirksame Dosis von Tamoxifen sind plausibel. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Anastrozol und Letrozol stellen eine Überschätzung dar. Die Arzneimittelkosten für Fulvestrant sind für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Für die Folgejahre fallen niedrigere Arzneimittelkosten für Fulvestrant an. Die Arzneimittelkosten für Everolimus sind unterschätzt.

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit vernachlässigt der pU die Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen, wie zum Beispiel die Überwachung des Blutbildes bei Abemaciclib [5] oder bei Tamoxifen [60].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Abemaciclib ist sowohl in Kombination mit einem Aromatasehemmer als auch in Kombination mit Fulvestrant zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Abemaciclib ist angezeigt 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.

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer sind je nach Menopausenstatus der Patientin und vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium unterschiedlich.

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: 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
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^d, 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. 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

<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 die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c: In der relevanten Studie waren 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: In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>e: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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 in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: 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	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird, davon		Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation stellen eine Unterschätzung sowohl der Ober- als auch der Untergrenze der einzelnen Fragestellungen dar. Dies liegt insbesondere an der Eingrenzung auf den Anteil der Patientinnen, die im aktuellen Versorgungsgeschehen eine endokrine Behandlung mit Fulvestrant in Erst- oder Zweitlinie erhalten (Schritt 5 bis 8). Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist die Anzahl der Patientinnen relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib infrage kommen. Dies umfasst sämtliche Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib entweder als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten können [5]
	postmenopausale Frauen (Fragestellung A1)	634–4927	
	prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung A2)	105–815	
	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, davon		
	postmenopausale Frauen (Fragestellung B1)	393–3018	
	prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung B2)	65–500	
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin in €	Kommentar
Abemaciclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	41 008,92	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Abemaciclib, Exemestan, Goserelin, Leuprorelin und für die laut Fachinformation [60] in der Regel ausreichend wirksame Dosis von Tamoxifen sind plausibel. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Anastrozol und Letrozol stellen eine Überschätzung dar. Die Arzneimittelkosten für Fulvestrant sind für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Für die Folgejahre fallen niedrigere Arzneimittelkosten für Fulvestrant an. Die Arzneimittelkosten für Everolimus sind unterschätzt. Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit vernachlässigt der pU die Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen, wie zum Beispiel die Überwachung des Blutbildes bei Abemaciclib [5] oder bei Tamoxifen [60].
+ Fulvestrant		9980,32	
+ LHRH-Agonist			
Goserelin ^b		2235,96	
Leuprorelin ^b	1759,02		
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Anastrozol	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Fragestellung A1)	303,38	
Letrozol		289,05	
Fulvestrant		9980,32	
Tamoxifen		71,10	
Tamoxifen	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Fragestellung A2)	71,10	
+ LHRH-Agonist			
Goserelin		2235,96	
Leuprorelin		1759,02	
eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1)		
Tamoxifen		71,10	
Anastrozol		303,38	
Fulvestrant		9980,32	
Letrozol		289,05	
Exemestan		418,08	
Everolimus + Exemestan		53 738,75 + 418,08	

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin (Fortsetzung)

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)		(siehe oben)
Tamoxifen		71,10	
Letrozol		289,05	
Exemestan ^c		418,08	
Megestrolacetat		keine Angabe	
Medroxy-progesteronacetat		keine Angabe	
+ LHRH-Agonist			
Goserelin		2235,96	
Leuprorelin		1759,02	
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: ausschließlich bei prä- und perimenopausalen Frauen, da bei ihnen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden sollte [5]. c: an dieser Stelle werden die Angaben zu Exemestan, die der pU für die Fragestellung B1 macht, herangezogen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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.

„Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Fachinformation (FI) von Verzenio dargestellt.“

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Verzenio 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 auslöst, 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.

Zu Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten, bei Diarrhö und bei Anstieg der Aminotransferasen bzw. der entsprechenden Überwachung 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 erforderlich (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
- 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 NW

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 Alanin-Aminotransferase (ALT)- und Aspartat-Aminotransferase (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). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration.“

5 Literatur

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

1. 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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-72. Köln: IQWiG; 2019.
4. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 16.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Lilly. Verzenios 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Tate SC, Sykes AK, Kulanthaivel P, Chan EM, Turner PK, Cronier DM. A population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of abemaciclib in a phase I clinical trial in cancer patients. Clin Pharmacokinet 2018; 57(3): 335-344.
7. Eli Lilly. A study of LY2835219 (abemaciclib) in combination with therapies for breast cancer that has spread: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.12.2018 [Zugriff: 29.12.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02057133>.
8. 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>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.0; 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL [online]. 2017 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
10. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol 2017; 28(1): 16-33.
11. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. 2018 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf.

12. 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; Palbociclib [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
13. Eli Lilly. A study of abemaciclib (LY2835219) in participants with breast cancer (MONARCH plus): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.11.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566>
14. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R et al. Mammakarzinom der Frau: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 01.2018 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
15. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142(3): 603-609.
16. Schell N, Wetzel M. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study: Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH; Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie. 2018.
17. Adunlin G, Cyrus JW, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154(3): 591-608.
18. Barnes AJ, Robert N, Bradley CJ. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology* 2014; 23(2): 158-164.
19. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1101-1110.
20. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1987-1992.
21. Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist* 2017; 22(11): 1292-1300.
22. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A et al. PFS/TTP as a potential surrogate for OS in HR+, HER2- MBC. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5): mdx365.025.

23. Kaklamani VG. Clinical implications of the progression-free survival endpoint for treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Oncologist* 2016; 21(8): 922-930.
24. Kundu MG, Acharyya S. Surrogacy of progression free survival for overall survival in metastatic breast cancer studies: meta-analyses of published studies. *Contemp Clin Trials* 2017; 53: 20-28.
25. Liu L, Chen F, Zhao J, Yu H. Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: literature-based analysis of 24 randomized trials. *Bull Cancer* 2016; 103(4): 336-344.
26. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology* 2009; 18(12): 1273-1280.
27. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 154-160.
28. Petrelli F, Barni S. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med Oncol* 2014; 31(1): 776.
29. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, Van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2009; 3(3): 164-173.
30. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 46.
31. Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; statistical analysis plan; version 4 [unveröffentlicht]. 2016.
32. Eli Lilly. MONARCH 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer; study I3Y-MC-JPBL; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
33. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 27.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Medac. Capecitabin medac 150/300/500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 27.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Addendum zum Auftrag A16-74; Auftrag A17-15 [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 06.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 508). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-15_Palbociclib_Addendum-zum-Auftrag-A16-74_V1-0.pdf.
36. 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.
37. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
38. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, Franklin J, Te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756-2768.
39. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory: user guide [online]. 2009 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
40. Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, Passik S, Scher HI, Cleeland C et al. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. *Pain Med* 2010; 11(3): 337-346.
41. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Genf: WHO; 1996. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37896/9241544821.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
42. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-short form. *J Support Oncol* 2011; 9(2): 72-78.
43. 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.
44. 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.

45. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.
46. Pfizer Pharma. Palbociclib (IBRANCE): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 22.11.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/#tab/dossier>.
47. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J et al. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck: Schmidt-Römhild; 2014. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 10). URL: http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74 [online]. 23.02.2017 [Zugriff: 19.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 491). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
49. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2009 [online]. 04.2012 [Zugriff: 24.08.2018]. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
50. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke 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.
51. 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.
52. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 06.2018 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2018_q1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2018_300dpi_2018-06-29.pdf.
53. Novartis Pharma. Ribociclib (Kisqali): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/311/>.
54. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1972; 48(3): 605-613.
55. Astra Zeneca. Fachinformation Zoladex 3,6 mg. 04.2015.
56. AstraZeneca. Arimidex 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

57. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 16.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
58. Novartis Pharma. Femara 2,5 mg: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
59. Pfizer Pharma. Fachinformation Aromasin 25 mg überzogene Tabletten. 12.2017.
60. Ratiopharm. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm 20 mg Tabletten. 06.2017.
61. Takeda. Fachinformation Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. 04.2017.
62. 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: 25.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf.

Anhang A – Ergänzende Informationen zu postmenopausalen Patientinnen (Fragestellung A1 und B1 gemeinsam)

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation (postmenopausale Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellungen A1 und B1 gemeinsam)

Studie Charakteristika Kategorie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
MONARCH 2	N ^a = 371	N ^a = 180
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	65 (10)
Ethnie, n (%)		
weiß/kaukasisch	221 (59,6)	119 (66,1)
asiatisch	98 (26,4)	41 (22,8)
andere	21 (5,7) ^b	11 (6,1) ^b
nicht berichtet	31 (8,4)	9 (5)
Region, n (%)		
Europa	167 (45,0) ^b	90 (50,0) ^b
Asien	96 (25,9) ^b	41 (22,8) ^b
Nordamerika	108 (29,1) ^b	49 (27,2) ^b
ECOG-PS, n (%)		
0	210 (56,6)	100 (55,6)
1	158 (42,6)	80 (44,4)
2	1 (0,3)	0
fehlend	2 (0,5)	0
Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%) ^c		
lokal fortgeschritten	k. A.	k. A.
metastasierend	k. A.	k. A.
unbekannt	k. A.	k. A.
Art der Erkrankung, n (%)		
viszerale Metastasen	202 (54,4)	110 (61,1)
nur Knochenmetastasen	104 (28,0)	42 (23,3)
andere	65 (17,5)	28 (15,6)
Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie, n(%)		
primäre Resistenz ^d	83 (22,4)	43 (23,9)
sekundäre Resistenz ^e	284 (76,5)	136 (75,6)
nicht vortherapiert ^f	4 (1,1)	1 (0,6)
Patientinnen mit endokriner Vortherapie ^g	k. A.	k. A.
endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium, n (%)		
ja ^h	147 (39,6)	66 (36,6)
nein	224 (60,4)	114 (63,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation (postmenopausale Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellungen A1 und B1 gemeinsam) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Startdosis		
150 mg Abemaciclib	270 (72,8)	133 (73,9)
200 mg Abemaciclib	101 (27,2)	47 (26,1)
Therapie- und Studienabbruch ⁱ , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl postmenopausaler randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Es liegen keine Angaben zu postmenopausalen Patientinnen vor. In der Gesamtpopulation waren 427 (95,7 %) der Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 221 (99,1 %) der Patientinnen im Placeboarm im metastasierten Krankheitsstadium.</p> <p>d: Primäre Resistenz war definiert als krankheitsfreies Intervall von ≤ 24 Monaten während einer adjuvanten endokrinen Therapie oder Progression innerhalb von 6 Monaten während einer endokrinen Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium.</p> <p>e: Sekundäre Resistenz hatten alle endokrin vortherapierten Patientinnen, die nicht die Kriterien für primäre Resistenz erfüllten.</p> <p>f: Diese Patientinnen wurden bei der Randomisierung nach primärer Resistenz stratifiziert, obwohl sie endokrin naiv waren.</p> <p>g: Es liegen keine Angaben zu postmenopausalen Patientinnen vor. In der Gesamtpopulation haben 434 (97,3 %) der Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 218 (97,8 %) der Patientinnen im Placeboarm eine endokrine Therapie erhalten. 316 (70,9 %) Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 149 (66,8 %) Patientinnen im Placeboarm erhielten Aromatasehemmer. 239 (53,6 %) Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 128 (57,4 %) Patientinnen im Placeboarm erhielten Tamoxifen. 44 Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 20 Patientinnen im Placeboarm erhielten Goserelin, Leuprorelin, Toremifen oder Gonadorelin.</p> <p>h: In der Gesamtpopulation hatten von 173 Patientinnen mit endokriner Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium im Abemaciclib-Arm 134 (77 %) Aromatasehemmer und 48 (28 %) Tamoxifen erhalten. Von 86 Patientinnen mit endokriner Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium im Placeboarm hatten 63 (73 %) einen Aromatasehemmer und 24 (28 %) Tamoxifen erhalten. Andere endokrine Vortherapien waren Goserelin (6 Patientinnen), Leuprorelin (3 Patientinnen)</p> <p>i: Es liegen keine Angaben zu postmenopausalen Patientinnen vor. In der Gesamtpopulation haben 271 (60,8 %) Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 178 (79,8) Patientinnen im Placeboarm die gesamte Studienmedikation abgebrochen. Davon haben 91 (20,4 %) Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 55 (24,7 %) Patientinnen im Placeboarm die Studie abgebrochen. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

Tabelle 26: Ergänzende Darstellung: patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm (postmenopausale Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1 und B1 gemeinsam)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 370	Placebo + Fulvestrant N = 180
SOC^a		
PT^a		
MONARCH 2		
UEs		
Diarrhoe	319 (86,2)	44 (24,4)
schwere UEs (CTCAE Grad \geq 3)		
Diarrhoe	51 (13,8)	1 (0,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	113 (30,5) ^b	5 (2,8) ^b
Neutropenie ^c	87 (23,5)	3 (1,7)
Leukopenie ^d	27 (7,3)	0
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. b: eigene Berechnung c: gemeinsame Betrachtung der PTs „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ d: gemeinsame Betrachtung der PTs „Leukopenie“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“ 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; vs.: versus		

Anhang B – Studie MONARCH 2, Angaben zum Studienverlauf (Gesamtpopulation)

Tabelle 27: Angaben zum Studienverlauf (Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
MONARCH 2^a	N = 446	N = 223
Behandlungsdauer Abemaciclib oder Placebo [Wochen]	n = 441	n = 223
Median [Q1; Q3]	51,86 ^b [14,57; 79,00]	34,14 [13,00; 72,00]
Mittelwert (SD)	50,68 (35,44)	42,81 (31,95)
Behandlungsdauer Fulvestrant [Wochen]	n = 441	n = 223
Median [Q1; Q3]	60,14 [20,00; 80,71]	36,00 [16,00; 71,86]
Mittelwert (SD)	53,94 (34,64)	43,83 (31,49)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median ^c	19,63	19,46
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
<p>a: Angaben liegen nur für die Gesamtpopulation vor.</p> <p>b: Die mediane Behandlungsdauer mit 200 mg Abemaciclib betrug für die 121 Patientinnen, die vor dem Amendment vom 12.01.2015 in den Abemaciclib-Arm randomisiert wurden, 34 Tage (4,86 Wochen).</p> <p>c: Vom pU über inverse Kaplan-Meier-Methode zum Gesamtüberleben geschätzt (Todesfälle werden dabei zensiert).</p> <p>k. A.: keine Angabe; n: Anzahl an Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der entsprechenden Studienmedikation erhalten haben; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

Anhang C – MONARCH 2 endokrin naive Patientinnen

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie Charakteristika Kategorie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
MONARCH 2	N ^a = 28	N ^a = 16
Menopause-Status		
postmenopausal	22 (78,6)	14 (87,5)
prä- oder perimenopausal	6 (21,4)	2 (12,5)
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (k. A.)	61 (k. A.)
Ethnie, n (%)		
weiß/kaukasisch	19 (67,9)	8 (50,0)
asiatisch	8 (28,6)	6 (37,5)
andere	1 (3,6)	1 (6,3)
nicht berichtet	0	1 (6,3)
Region, n (%)		
Europa	7 (25,0)	4 (25,0)
Asien	8 (28,6)	6 (37,5)
Nordamerika	13 (46,5)	6 (37,5)
ECOG-PS, n (%)		
0	15 (53,6)	12 (75,0)
1	13 (46,5)	4 (25,0)
Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)		
lokal fortgeschritten	5 (17,9)	0
metastasierend	21 (75,0)	12 (75,0)
unbekannt	2 (7,1)	4 (25,0)
Art der Erkrankung, n (%)		
viszerale Metastasen	11 (39,3)	9 (56,3)
nur Knochenmetastasen	7 (25,0)	2 (12,5)
andere	10 (35,7)	5 (31,3)
Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie, n (%)		
primäre Resistenz ^b	1 (3,6)	0
sekundäre Resistenz ^c	2 (7,1)	0
nicht vortherapiert	25 (89,3)	16 (100)
Startdosis ^e		
150 mg Abemaciclib	6 (21,4) ^d	3 (18,8) ^d
200 mg Abemaciclib	21 (77,8)	13 (81,3)
Therapieabbruch ^{f,g} , n (%)	14 (50,0)	11 (68,8)
Studienabbruch ^f , n (%)	4 (14,3)	5 (31,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen ohne endokrine Vortherapie gemäß Randomisierung. Es liegen keine getrennten Angaben nach Menopause-Status vor. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: Primäre Resistenz war definiert als krankheitsfreies Intervall von ≤ 24 Monaten während einer adjuvanten endokrinen Therapie oder Progression innerhalb von 6 Monaten während einer endokrinen Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium. Die Patientin wurde bei der Randomisierung der Kategorie nicht vortherapiert zugeordnet und ist daher Teil der Auswertung der endokrin naiven Patientinnen.
c: Sekundäre Resistenz hatten alle endokrin vortherapierten Patientinnen, die nicht die Kriterien für primäre Resistenz erfüllten. Die Patientinnen wurden bei der Randomisierung der Kategorie nicht vortherapiert zugeordnet und sind daher Teil der der Auswertung der endokrin naiven Patientinnen.
d: eigene Berechnung
e: 1 Patientin im Abemaciclibarm hat keine Studienmedikation erhalten
f: Datenschnitt 14.02.2017, inklusive Tod
g: Abbruch der gesamten Studienmedikation
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Tabelle 29: Angaben zum Studienverlauf (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
MONARCH 2	N = 28	N = 16
Behandlungsdauer Abemaciclib oder Placebo [Wochen]	n = 27	n = 16
Median [Q1; Q3]	65,6 [17,4; 102,0]	75,7 [14,7; 108,7]
Mittelwert (SD)	63,2 (42,8)	64,5 (46,5)
Behandlungsdauer Fulvestrant [Wochen]	n = 27	n = 16
Median [Q1; Q3]	96,3 [20,7; 111,6]	78,5 [16,1; 108,7]
Mittelwert (SD)	73,6 (41,3)	65,7 (45,9)
Beobachtungsdauer	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen, die mindestens 1 Dosis Studienmedikation erhalten haben; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

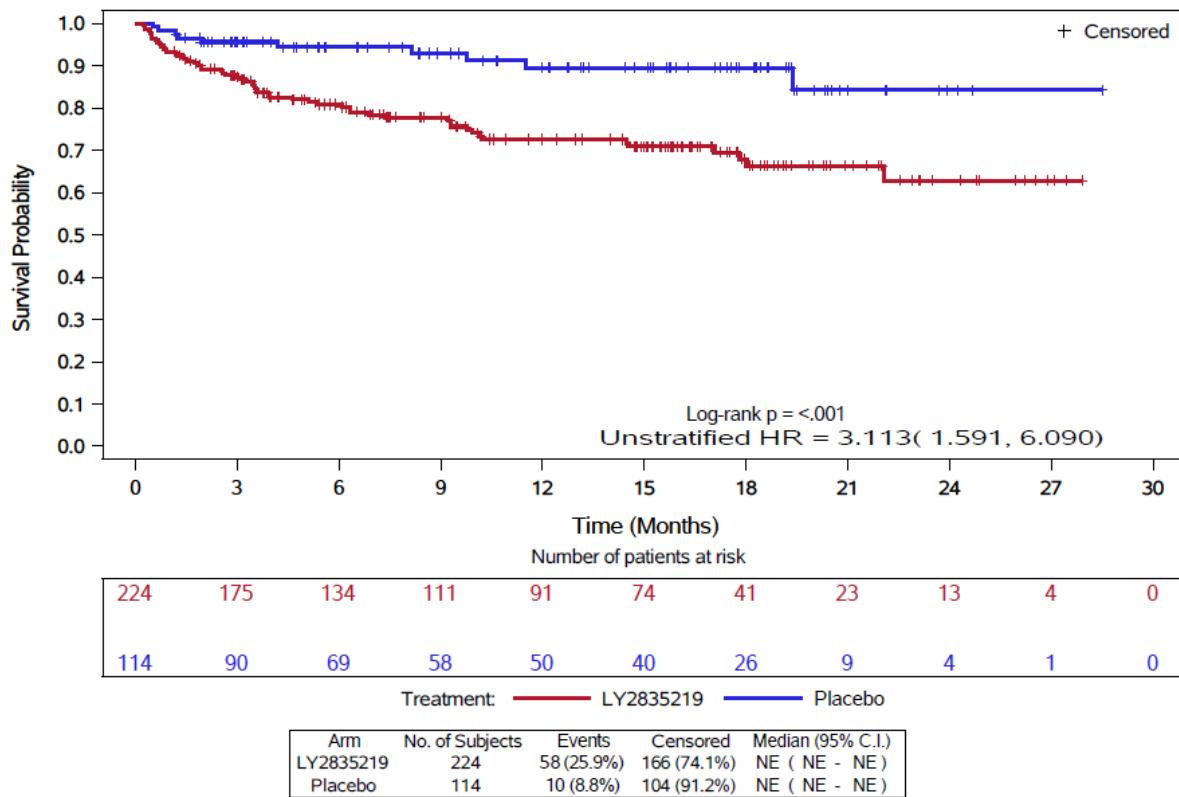
Tabelle 30: Ergebnisse (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

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					
Mortalität					
Gesamtüberleben	28	n. e. 5 (17,9)	16	n. e. [24,0; n. b.] 4 (25,0)	0,71 [0,19; 2,69]; 0,610
Morbidität					
k. A.					
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
k. A.					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	27	k. A. 26 (96,3)	16	k. A. 15 (93,8)	–
SUEs	27	k. A. 7 (25,9)	16	k. A. 1 (6,3)	k. A.
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	27	k. A. 16 (59,3)	16	k. A. 5 (31,3)	k. A.
Abbruch wegen UEs ^b	27	k. A. 3 (11,1)	16	k. A. 0	k. A.
Neutropenie (CTCAE- Grad ≥ 3)	27	k. A. 7 (25,9)	16	k. A. 0	k. A.
a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test, beides stratifiziert nach Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie (primäre Resistenz, sekundäre Resistenz, nicht vorthapiert) und Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere).					
b: kompletter Behandlungsabbruch wegen UEs					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 31: Ergänzende Darstellung: patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm (endokrin naive Patientinnen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 27	Placebo + Fulvestrant N = 16
SOC ^a PT ^a		
MONARCH 2		
UEs		
Diarrhoe	25 (92,6)	4 (25,0)
schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)		
Diarrhoe	5 (18,5)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (29,6) ^b	0
Neutropenie	7 (25,9) ^b	0
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. b: eigene Berechnung 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; vs.: versus		

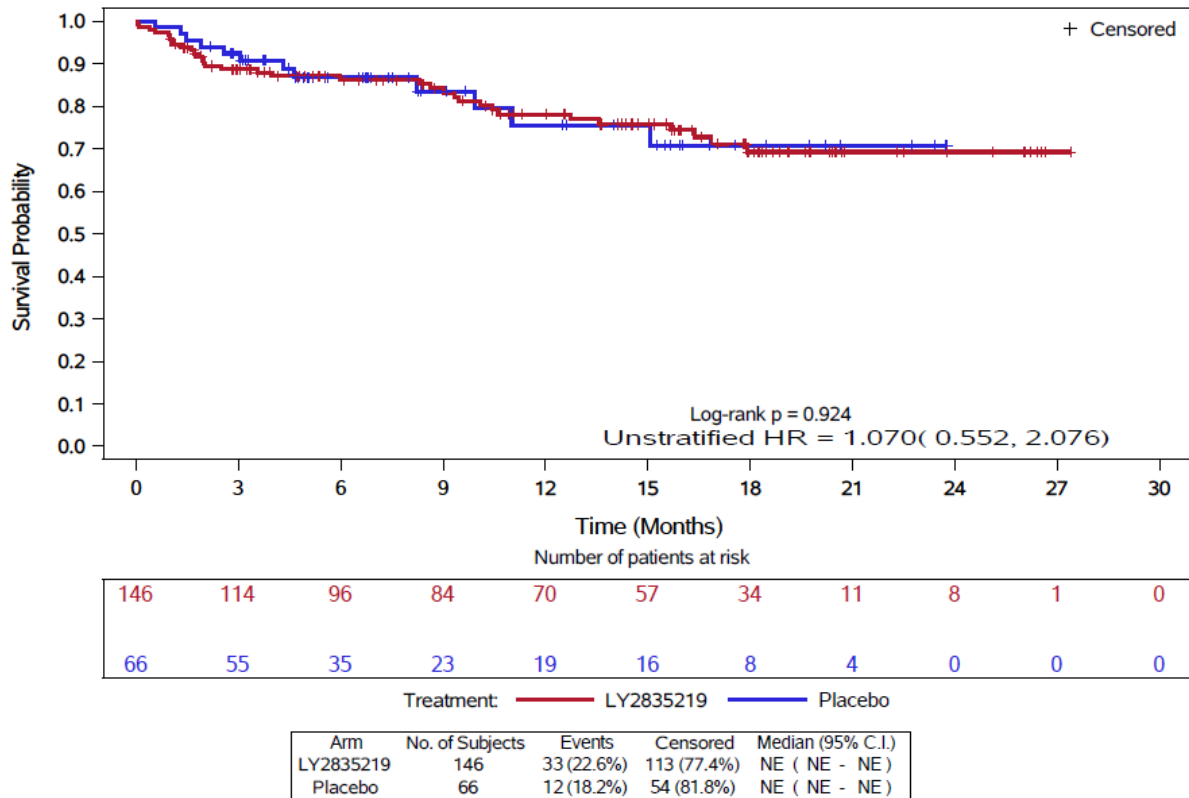
Anhang D – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 2. Fragestellung A1



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 2. Fragestellung B1