

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

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

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

#### Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Ergebnisse (Fragestellung A1, B1 und B2)**

#### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

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

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

#### ***Studie MONARCH 2***

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

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

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

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

### *Studie MONARCH plus*

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Gesamtmortalität*

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

### *Morbidität*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

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

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

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

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

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

*Nebenwirkungen*

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

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

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

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

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

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

#### *Gesamtmortalität*

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

#### *Morbidität*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Nebenwirkungen*

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

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

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

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

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

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

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

### *Mortalität*

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

### *Morbidität*

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

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

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

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

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

***Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie)***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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