

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 02.12.2021 übermittelt.

Die Befristung erfolgte, da aus der MONARCH plus-Studie eine Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen A1 und B1 fehlte. Außerdem standen finale Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie MONARCH plus noch aus. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf die Fragestellungen A1 und B1.

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 der Patientinnen 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 2 Fragestellungen A1 und B1 (Benennung gemäß Vorbewertungen).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^d ▪ 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 NSAI gekommen ist oder Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (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 zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich infolge einer Neubewertung der vorhandenen Evidenz gegenüber den Vorbewertungen geändert und umfasst aktuell alle zugelassenen Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren</p> <p>d. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigen würde, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU benennt Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellungen A1 und B1 und folgt somit der Festlegung des G-BA. Allerdings ist Fulvestrant für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (B1), nur nach einer Vorbehandlung mit einer Antiöstrogen-Therapie zugelassen. Entsprechend dem Hinweis des G-BA werden für die Fragestellung B1 auch solche Studien zum Vergleich mit Fulvestrant herangezogen, in denen Patientinnen zuvor mit Aromatasehemmern vorbehandelt wurden.

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 und B1)

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool umfasst die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus. Für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 wird jeweils eine Teilpopulation der Studien eingeschlossen.

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 Menopausestatus 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 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) und 210 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung B1 (postmenopausale 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 (unerwünschte Ereignisse).

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 (Kohorte B) handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+ Placebo) verglichen wird. Die Studie wurde überwiegend in Asien durchgeführt.

In die Studie wurden ausschließlich 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. Von diesen sind 121 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie) und 36 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) relevant.

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 liegen 2 Datenschnitte vor.

Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit (Fragestellung A1, Fragestellung B1)

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 Studien MONARCH 2 und MONARCH plus 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.

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des EORTC sowie EQ-5D VAS)

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ um 10 Punkte (EORTC) bzw. 7, 10 oder 15 Punkte (EQ-5D VAS) ohne nachfolgende Verbesserung.

In der vorliegenden Datensituation ergibt sich zum einen das Problem, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit abdeckt (Abbruch der Beobachtung mit dem Behandlungsende). Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei nur um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Zum anderen ergibt sich aufgrund deutlicher Unterschieden der Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass die vorliegenden Auswertungen ohne weitere Informationen nicht interpretierbar sind. Um die Daten zu patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können, wären zusätzlich Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten erstmaligen Verschlechterung notwendig.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) zeigt sich in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30] und EORTC Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 [QLQ-BR23] (Symptomskalen)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und den EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23

(Funktionsskalen) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs).

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich in beiden Studien bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf fast ausschließlich im Interventionsarm zeigt, liegt für diesen Endpunkt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Anämie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs)

Für die spezifischen UEs Anämie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Ergebnisse (Fragestellung B1): postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben*Mortalität**Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Art der Erkrankung vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen mit viszerale Metastasen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen mit nicht viszerale Metastasen gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Morbidität**Schmerz*

Für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) zeigt sich in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt für die Komponente Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), die in beiden Studien erhoben wurde, eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich bei Patientinnen ≥ 65 Jahre für diese Komponente ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es für diese Komponente hingegen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den kombinierten Endpunkt sowie die Einzelkomponente Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und den EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse 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.

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil 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 höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Die Ereignisraten im Interventionsarm (7 Ereignisse) der Studie MONARCH plus unterstützen jedoch das Ergebnis der MONARCH 2. Daraus ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Da in der Studie MONARCH plus bei Patientinnen ≥ 65 Jahre im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse nicht sinnvoll durchführbar. In der MONARCH 2-Studie zeigt sich bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Basierend auf diesen Daten ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich basierend auf den Daten der Metaanalyse der beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen 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:

Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie)

In der Gesamtschau zeigen sich, basierend auf den Ergebnissen der Studien MONARCH 2 und der MONARCH plus, ausschließlich negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Diese beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis

zum Behandlungsende. Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar.

In der vorliegenden Datensituation besteht insbesondere eine Unsicherheit dahin gehend, ob adäquate Analysen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Gesamtabwägung zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant beeinflussen würden.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit und des knapp statistisch nicht signifikanten Ergebnisses des Gesamtüberlebens ergibt sich für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initial endokriner Therapie (Fragestellung A1) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

In der Gesamtschau zeigen sich, basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie und der MONARCH plus-Studie, positive und negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Dabei liegen nur für die Gesamtmortalität Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Der positive Effekt im Endpunkt Schmerz sowie die negativen Effekte bei schweren und nicht schweren Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum. Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar und liegen zudem ebenfalls nur für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor.

Für Patientinnen mit viszerale Metastasen maßgeblich ist ein Beleg für einen positiven Effekt mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die deutlich negativen Effekte bei den schweren Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt im Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage. Insgesamt ergibt sich für Patientinnen mit viszerale Metastasen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Für Patientinnen mit nicht viszerale Metastasen verbleiben neben einem positiven Effekt im Endpunkt Schmerz (beschränkt auf ältere Patientinnen) vor allem negative Effekte, insbesondere bei schweren Nebenwirkungen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist oder. ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	<p>Patientinnen mit viszeralen Metastasen: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen^{c, d}</p> <p>Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen^{c, d}</p>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. In die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Der Zusatznutzen bzw. geringere Nutzen besteht ausschließlich gegenüber Fulvestrant, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; 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.