

## I 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 (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung des Beschlusses für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, bis zum 31.12.2022 aus. Die Befristung erfolgte, da die aus der Studie MONARCH 3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben mit einer geringen Anzahl an Ereignissen vorläufig waren und weitere Ergebnisse aus Interimsanalysen sowie die finalen Ergebnisse ausstanden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach 252 Todesfällen vorgelegt werden. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Anastrozol</b> oder</li> <li>▪ <b>Letrozol</b> oder</li> <li>▪ Fulvestrant oder</li> <li>▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>c</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist 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. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium; 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 der Vorbewertung geändert und umfasst zusätzlich Kombinationstherapien eines NSAI oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren.</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 folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den verfügbaren Optionen Anastrozol und Letrozol aus.

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.

### Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool umfasst die Studien MONARCH 3 und MONARCH plus.

#### **Studie MONARCH 3**

Die Studie MONARCH 3 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Die Patientinnen

durften weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben.

493 Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine).

Die Behandlung mit der Studienmedikation Abemaciclib, Anastrozol und Letrozol entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin oder des Sponsors. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Die Studie ist noch laufend. Die nach 315 Todesfällen geplante finale Analyse für das Gesamtüberleben steht noch aus. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt vom 02.07.2021, geplant nach 252 Todesfällen (4. Interimsanalyse), herangezogen.

### **Studie MONARCH plus**

Die Studie MONARCH plus ist eine doppelblinde RCT. 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. Zudem durften die Patientinnen zuvor keine Chemotherapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium erhalten haben. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Kohorte A zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol der Studie MONARCH plus relevant. In diese wurden nur Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium eingeschlossen.

306 Patientinnen der Kohorte A der Studie MONARCH plus wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 207) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 99) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte nach Art

der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall > 12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤ 12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie).

Die Behandlung mit der Studienmedikation Abemaciclib, Anastrozol und Letrozol entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin oder des Sponsors.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der finalen Analyse vom 18.05.2020 herangezogen.

Nachfolgend ist bei jeglicher Beschreibung der Studie MONARCH plus immer die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte A der Studie gemeint.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien MONARCH 3 und MONARCH plus als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in beiden Studien als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials in beiden Studien die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Bei allen weiteren Endpunkten der Studie MONARCH 3 und MONARCH plus wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen jeweils als hoch bewertet.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Dabei ist anzumerken, dass der Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 erst nach ca. 30 Monaten nach

Randomisierung deutlich wird. Bis dahin zeigen die Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsarme jeweils einen ähnlichen Verlauf. Die Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH plus ist wesentlich kürzer, jedoch deutet sich auch hier ein ähnliches Bild an wie in der in der Studie MONARCH 3.

### **Morbidität**

Für alle Endpunkte erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), dem EORTC QLQ-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) und der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS) werden jeweils die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

##### Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

##### Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich in beiden Studien bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

##### Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

##### Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib +

Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)*

Der EORTC QLQ-BR23 wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben.

#### *Nebenwirkungen der systemischen Therapie*

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

#### *Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich*

Für die Endpunkte Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Belastung durch Haarausfall*

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Schmerz (modified Brief Pain Inventory-Short Form [mBPI-SF])*

Der Endpunkt Schmerz (mBPI-Sf) operationalisiert als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden wurde nur in der Studie MONARCH plus erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für alle Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BR23 werden jeweils die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

#### *EORTC QLQ-C30*

##### *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion*

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### *Globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion*

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch für beide Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen  $\geq 65$  Jahre ergibt sich für beide Endpunkte ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen  $< 65$  Jahre ergibt sich für beide Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist daher für Frauen  $< 65$  Jahre für diese Endpunkte nicht belegt.

#### *EORTC QLQ-BR23*

Der EORTC QLQ-BR23 wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben.

##### *Körperbild*

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

##### *Sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive*

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

### Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen  $\geq 65$  Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Frauen  $< 65$  Jahre nicht belegt.

#### *Schwere UEs, Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

#### *Spezifische UEs*

#### Neutropenie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Neutropenie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Aufgrund der Größe der Effekte, die sich insbesondere in der Studie MONARCH 3 bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf und fast ausschließlich im Interventionsarm zeigen, liegt für diese Endpunkte trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Untersuchungen (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Augenerkrankungen (jeweils UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Untersuchungen (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Augenerkrankungen (jeweils UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

**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 einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau steht ein positiver Effekt beim Gesamtüberleben einer Vielzahl von negativen Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Als Nachteile zeigen sich in der Kategorie Morbidität je nach Symptom ein Beleg, ein Anhaltspunkt und Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal beträchtlichem Ausmaß. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering, sowie 2 Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal erheblichem Ausmaß bei Frauen  $\geq 65$  Jahre. Bestimmend für die Ableitung des Schadens sind aufgrund der Größe und Aussagesicherheit die Effekte in den schweren UEs. Diese zeigen sich sowohl in der Gesamtrate der schweren UEs als auch in zahlreichen spezifischen schweren UEs. Bei diesen handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, hier insbesondere um schwere Neutropenien (Beleg für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß). Darüber hinaus zeigt sich der höhere Schaden unter anderem auch bei schweren Diarrhöen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Infektionen und parasitären Erkrankungen (Hinweise auf einen höheren Schaden mit maximal erheblichem Ausmaß). Hinzu kommt, dass sich der höhere Schaden auch bei den Gesamtraten der SUEs (hier eingeschränkt auf Frauen  $\geq 65$  Jahre) und den Abbrüchen wegen UEs zeigt.

Zusammenfassend ergibt sich unter Abwägung des positiven Effekts geringen Ausmaßes mit der Vielzahl von negativen Effekten bei maximal erheblichem Ausmaß für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Anastrozol</b> oder</li> <li>▪ <b>Letrozol</b> oder</li> <li>▪ Fulvestrant oder</li> <li>▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>c</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist 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. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium; 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 der Vorbewertung geändert und umfasst zusätzlich Kombinationstherapien eines NSAI oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren.</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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.