

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 29.04.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von Geschlecht und Menopausenstatus der Patientinnen und Patienten verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen 1 bis 3.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko		
1	prämenopausale Frauen	▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)
2	postmenopausale Frauen	▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen
3	Männer	▪ Tamoxifen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie wird die Studie MONARCH-E herangezogen.

Die Studie MONARCH-E ist eine offene RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem, definitiv reseziertem Brustkrebs im frühen Stadium ohne Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko.

Relevant für die Nutzenbewertung ist Kohorte 1 der Studie MONARCH-E. Insgesamt wurden 5120 Patientinnen und Patienten in die Kohorte 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach vorangegangener Behandlung (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie), menopausalem Status (prämenopausal vs. postmenopausal), Region (Nordamerika und Europa vs. Asien vs. andere). Die Anwendung von Abemaciclib im Interventionsarm entspricht der Fachinformation. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (Rezidive). Relevante sekundäre Endpunkte sind, Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Bei der MONARCH-E-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (27.09.2019): geplante Interimsanalyse nach 195 invasiv-krankheitsfreien Überlebensereignissen (IDFS-Ereignisse)
- 2. Datenschnitt (16.03.2020): geplante Interimsanalyse nach 293 IDFS-Ereignissen
- 3. Datenschnitt (08.07.2020): geplante finale IDFS-Analyse nach 390 IDFS-Ereignissen
- 4. Datenschnitt (01.04.2021): post hoc von den Zulassungsbehörden geforderte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben

Die Studie ist noch laufend. Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Auswertung zum 4. Datenschnitt (01.04.2021) heran. Nach Angabe des pU handelt es sich dabei um eine von den Zulassungsbehörden geforderte Post-hoc-Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben sind 2 und 3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse geplant, die finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 650 Ereignissen oder 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt.

Relevante Population für die Fragestellungen der Nutzenbewertung

Der pU legt für die Fragestellungen 1 bis 3 jeweils Auswertungen relevanter Teilpopulationen vor, in denen den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine endokrine Therapie entsprechend der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie verabreicht wurde.

Aussagesicherheit des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts für den Endpunkt Rezidive

Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ca. 28 Monate. Der Effekt von Abemaciclib auf den Endpunkt Rezidive kann nach dieser relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht sicher eingeschätzt werden. Daher können auf Basis des vorliegenden Datenschnitts für den Endpunkt Rezidive lediglich Anhaltspunkte, bspw. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

Für die Bewertung der Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH-E Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist für die Bewertung der Fragestellung 1 nur die Teilpopulation derjenigen prämenopausalen Frauen relevant, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden. Der pU legt Auswertungen zu 1088 Patientinnen vor, wobei 553 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 535 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt. Dies ist darin begründet, dass nach Angaben des pU ein bedeutsamer Anteil der Patientinnen im Studienverlauf auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden bzw. nicht zugelassene endokrine Therapie wechselten (N= 181; 14,3 %) und diese nicht in die vom pU vorgelegten Analysen eingehen. Für die nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UE-Endpunkte sowie Abbruch wegen UEs ergibt sich ein weiterer Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign und die subjektive Endpunkterhebung.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Bei der Einschätzung der Ergebnissicherheit ist die zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts kurze mediane Beobachtungszeit von ca. 28 Monaten zu berücksichtigen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Symptomatik, erhoben anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D 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 in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms (FACT-ES)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und des FACT-ES, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

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

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Aufgrund konsistenter Effekte aus Zusatzanalysen ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und hepatische Ereignisse (schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und hepatische Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Aufgrund konsistenter Effekte aus Zusatzanalysen ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die spezifischen UEs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

Für die Bewertung der Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH-E Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist für die Bewertung der Fragestellung 2 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden. Der pU legt Auswertungen zu 2548 Patientinnen vor, wobei 1284 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 1264 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) als niedrig eingestuft. Die von der Fragestellung 1 abweichende Beurteilung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ergibt sich dadurch, dass nach Angaben des pU ein deutlich geringerer Anteil (7,3 %) der postmenopausalen Frauen im Verlauf der Studie auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden bzw. nicht zugelassene endokrine Therapie wechselten und daher nicht in die Analysen des pU eingehen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und spezifische UEs (ausgenommen spezifische SUEs und schwere UEs) werden wegen des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Bei der Einschätzung der Ergebnissicherheit ist die zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts kurze mediane Beobachtungszeit von ca. 28 Monaten zu berücksichtigen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und FACT-ES

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und des FACT-ES, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Fatigue (schwere UEs), Hypokaliämie (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), und hepatische Ereignisse (schwere UEs), interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis (SUE)

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Fatigue (schwere UEs), Hypokaliämie (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), hepatische Ereignisse (schwere UEs) und ILD / Pneumonitis zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Venöse Thromboembolie (schwere UEs)

Für den Endpunkt venöse Thromboembolie (schwere UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es zeigt sich nur bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für den Endpunkt venöse Thromboembolie (schwere UEs) bei Patientinnen ≥ 65 ein Hinweis auf einen höheren

Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Arthralgie (UEs)

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Alopezie (UEs), Schwindelgefühl (UEs), Augenerkrankungen (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für die spezifischen Endpunkte Alopezie (UEs), Schwindelgefühl (UEs), Augenerkrankungen (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Fragestellung 3: Männer

Für männliche Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit einem hohen Rezidivrisiko betrachtet der pU 19 Patienten, wobei 10 Patienten mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 9 Patienten allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Er legt dazu ausschließlich deskriptive Daten pro Behandlungsarm vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit 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 endokriner Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen)

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Dabei ergeben sich insbesondere sowohl für die Gesamtrate der schweren UEs und SUEs wie auch für spezifische schwere UEs Hinweise auf

einen höheren Schaden von Abemaciclib, teilweise mit erheblichem Ausmaß. Hinzu kommen weitere Nachteile wie ein höherer Schaden beträchtlichen Ausmaßes bei spezifischen UEs und Abbruch wegen UEs.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Abemaciclib in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die Beobachtungszeit in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts nur 28 Monate betrug. Darüber hinaus können keine Aussagen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemacht werden, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

Insgesamt stellen die negativen Effekte den positiven Effekt jedoch nicht völlig infrage. Es ergibt sich für prämenopausale Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie allein.

Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen)

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Als positive Effekte ergeben sich 1 Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei schwerwiegenden / schweren Symptomen für den Endpunkt Rezidive sowie 1 Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für 1 spezifisches UE.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Dabei ergeben sich insbesondere für die Gesamtraten der schwerwiegenden und der schweren UEs sowie für spezifische schwere UEs Hinweise auf einen höheren Schaden von Abemaciclib, teilweise mit erheblichem Ausmaß.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Abemaciclib in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die Beobachtungszeit in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts nur 28 Monate betrug. Darüber hinaus können keine Aussagen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemacht werden, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven infrage. Für postmenopausale Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3 (Männer)

Für männliche Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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

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

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

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