

IQWiG-Berichte – Nr. 718

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-72  
Version: 1.0  
Stand: 30.01.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

29.10.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-72

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

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

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

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

**Schlagwörter:** Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02246621

**Keywords:** Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02246621

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie</b> .....	<b>13</b>
2.4.1 Eingeschlossene Studien .....	13
2.4.2 Studiencharakteristika .....	14
2.4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	23
2.4.3.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	23
2.4.3.2 Verzerrungspotenzial .....	24
2.4.3.3 Ergebnisse.....	26
2.4.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	35
2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	37
2.4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	37
2.4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	43
2.4.5 Liste der eingeschlossenen Studien.....	45
<b>2.5 Fragestellung A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie</b> .....	<b>46</b>
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	46
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	46
2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien.....	46
<b>2.6 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten</b> .....	<b>46</b>
2.6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	46
2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	46
2.6.3 Liste der eingeschlossenen Studien.....	47

<b>2.7 Fragestellung B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.....</b>	<b>47</b>
2.7.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	47
2.7.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	47
2.7.3 Liste der eingeschlossenen Studien.....	47
<b>2.8 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....</b>	<b>47</b>
<b>2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>50</b>
2.9.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	50
2.9.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	50
2.9.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	51
2.9.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	51
2.9.3.2 Studienpool.....	52
2.9.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	52
2.9.4.1 Studiendesign und Population .....	52
2.9.4.2 Verzerrungspotenzial .....	53
2.9.4.3 Ergebnisse.....	55
2.9.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse .....	55
2.9.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte .....	55
2.9.4.3.3 Studienergebnisse.....	62
2.9.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	62
2.9.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4) .....	63
2.9.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	63
2.9.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	63
2.9.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	64
2.9.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	64
2.9.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	64
2.9.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	65
2.9.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	65
2.9.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	65

2.9.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	65
2.9.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	65
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>66</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>66</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	66
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	67
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	67
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	73
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A Abschnitt 3.3).....</b>	<b>73</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	74
3.2.2	Verbrauch .....	74
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	75
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	75
3.2.6	Versorgungsanteile .....	76
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>76</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>78</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>78</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>78</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>81</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>82</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>83</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>88</b>
	<b>Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung A1).....</b>	<b>93</b>
	<b>Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) .....</b>	<b>98</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.....	4
Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.....	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Aromatasehemmer vs. Placebo + Aromatasehemmer.....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol .....	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol .....	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol .....	20
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol .....	23
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Aromatasehemmer vs. Placebo + Aromatasehemmer.....	24
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	25
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol .....	27
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol .....	28
Tabelle 16: Ergänzende Darstellung: patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	35
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	36
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	39

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol .....	44
Tabelle 20: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	48
Tabelle 21: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	79
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	81
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin .....	82
Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 15$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	93
Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 10$ Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	95
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad $\geq 3$ ) (in der SOC oder im PT $\geq 10$ Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung A1).....	96
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs, (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung A1) .....	97



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben. Studie MONARCH 3. Gesamtpopulation.....	98
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 3. Gesamtpopulation .....	99
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 3. Frauen im Alter von $\geq 65$ Jahren .....	100
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 3. Frauen im Alter von $< 65$ Jahren .....	101
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ). Studie MONARCH 3. Gesamtpopulation.....	102
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ). Studie MONARCH 3. Frauen im Alter von $\geq 65$ Jahren.....	103
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ). Studie MONARCH 3. Frauen im Alter von $< 65$ Jahren.....	104
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt Abbruch wegen UEs. Studie MONARCH 3. Gesamtpopulation .....	105

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D-5L	European-Quality-of-Life-5-Dimensions-5-Level
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	lutinisierendes Hormon Releasing-Hormon
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Symstem Organ Class (Symstemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.10.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

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

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der

Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

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

#### **Fragestellung**

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

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

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

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 Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>oder</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>oder</li> <li>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung<sup>c</sup>,</li> <li>oder</li> <li>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.</li> </ul>
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung <sup>d</sup> .
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>d: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU benennt in Modul 3 A explizit nur für die Fragestellung A1 eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Für diese Fragestellung wählt der pU Anastrozol oder Letrozol. In den Kriterien für den Einschluss von Studien führt er jedoch dem G-BA folgend auch geeignete Vergleichstherapien zu den Fragestellungen A2, B1 und B2 auf.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle 4 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die Fragestellung A1 wird der Wahl der Vergleichstherapie des pU gefolgt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie***

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Fragestellung A1 wird die Studie MONARCH 3 in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Studie ist eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol mit Anastrozol oder Letrozol direkt verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden 493 postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten hatten. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Die Randomisierung in die beiden Studienarme Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol und Placebo + Anastrozol oder Letrozol erfolgte im Verhältnis 2:1. Die Behandlung mit der Studienmedikation Abemaciclib, Letrozol und Anastrozol entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse weiterer Endpunkte (Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Endpunkte zu Nebenwirkungen) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

#### *Gesamtüberleben*

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

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome, Armsymptome und Belastung durch Haarausfall des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) erfasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der primär geplanten Auswertungen über ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen.

Es zeigen sich in den Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Nebenwirkungen der systemischen Behandlung jeweils statistisch signifikante Effekte zum Nachteil von Abemaciclib, von denen jedoch lediglich der Effekt in der Skala Diarrhö ein Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$  aufweist. Der Effekt bei der Skala Diarrhö wird als relevanter Effekt interpretiert, für die restlichen Skalen lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Skalen Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation, Brustsymptome und Armsymptome zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Diarrhö ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für alle anderen Endpunkte ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens European-Quality-of-Life-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) erfasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der primär geplanten Auswertungen über MMRM herangezogen. Es zeigt sich für die VAS des EQ-5D-5L kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitszustand und die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale, kognitive und soziale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der primär geplanten Auswertungen über MMRM herangezogen.



Es zeigen sich bei dem globalen Gesundheitsstatus, der Rollenfunktion, sozialen Funktion und dem Körperbild jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib, von denen jedoch keiner ein Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$  aufweist. Damit lässt sich für keine dieser Skalen ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Skalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Insgesamt ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib.

Es liegt dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich für Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol während für Frauen im Alter von  $< 65$  Jahren ein höherer oder geringerer Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol nicht belegt ist.

#### *Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib.

Es liegt dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen im Alter von  $< 65$  Jahren gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Beim Ergebnis für Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren wird aufgrund der Größe des Effekts und der Tatsache, dass die Ereignisse früh im Beobachtungszeitraum auftraten trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Es ergibt sich für Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

#### *Abbruch wegen UEs*

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs betrachtet den Abbruch eines oder beider Medikamente. Es zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch Signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

*Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*

Für das spezifische UE Neutropenie zeigt sich im relativen Risiko (RR) ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der Größe des Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse angenommen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

***Fragestellungen A2 (prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie), B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) und B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)***

Der pU legt keine Daten für die Fragestellungen A2, B1 und B2 vor. Daher ergibt sich für diese Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellungen nicht belegt.

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

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse für die Fragestellung A1 zeigen sich keine positiven Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol. Dagegen zeigen sich bei mehreren Endpunkten Anhaltspunkte und Hinweise auf einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol mit bis zu erheblichem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber Anastrozol oder Letrozol.

Für die Fragestellungen A2, B1 und B2 liegen keine Daten vor.

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

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

(Fortsetzung)

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

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (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: In der relevanten Studie waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>d: Der pU wählt zu diesen Fragestellungen nicht explizit eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus.</p> <p>e: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>f: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
---

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

## 2.2 Fragestellung

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

Gemäß Zulassung ist die Gabe von Abemaciclib entweder mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zu kombinieren. Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung A18-72 ist die Kombination mit einem Aromatasehemmer. Die Kombination mit Fulvestrant ist Gegenstand der Dossierbewertung A18-73 [3].

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

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 Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>oder</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>oder</li> <li>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung<sup>c</sup>,</li> <li>oder</li> <li>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.</li> </ul>
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung <sup>d</sup> .
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>d: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU benennt in Modul 3 A explizit nur für die Fragestellung A1 eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Für diese Fragestellung wählt der pU Anastrozol oder Letrozol. In den Kriterien für den Einschluss von Studien führt er jedoch dem G-BA folgend auch geeignete Vergleichstherapien zu den Fragestellungen A2, B1 und B2 auf (siehe Abschnitt 2.9.1).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle 4 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die Fragestellung A1 wird der Wahl der Vergleichstherapie des pU gefolgt.

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

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde für die Fragestellung A1 keine zusätzliche relevante Studie und für die Fragestellungen A2, B1 und B2 keine relevante Studie identifiziert.

### 2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie

#### 2.4.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MONARCH 3	ja	ja	nein

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

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie wird die Studie MONARCH 3 eingeschlossen, in der die Kombination aus Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol direkt verglichen wird. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Abschnitt 2.4.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

#### **2.4.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.



Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MONARCH 3	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen mit HR- positivem <sup>b</sup> , HER2- negativem <sup>c</sup> lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Therapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328)  Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165)	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen  Beobachtung <sup>d</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studien- teilnahme oder Ende der Studie	158 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Republik Korea, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Taiwan, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich  11/2014 – laufend  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. Interimsanalyse am 31.01.2017 (nach 189 PFS Ereignissen)</li> <li>▪ 2. Interimsanalyse am 03.11.2017 (nach 240 PFS Ereignissen)</li> <li>▪ Ausstehende Analysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 3. Interimsanalyse (nach 189 Todesfällen)</li> <li>▫ 4. Interimsanalyse (nach 252 Todesfällen)</li> <li>▫ finale Analyse (nach 315 Todesfällen)</li> </ul> </li> </ul>	primär: PFS  sekundär: Gesamt- überleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Nachweis des Östrogenrezeptors oder des Progesteronrezeptors mittels Immunhistochemie</p> <p>c: Keine Überexpression des HER2 im in-situ-Hybridisierungstest oder in der Immunhistochemie nach den relevanten ASCO/CAP Leitlinien</p> <p>d: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>ASCO: American Society of Clinical Oncology; CAP: College of American Pathologists; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Intervention	Vergleich
MONARCH 3	<p>Abemaciclib 150 mg oral, alle 12 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus</p> <p>+</p> <p>Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral, alle 24 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus</p> <p><b>Dosisanpassungen:</b></p> <p>Abemaciclib / Placebo: Reduktion um 50 mg alle 12 Stunden bis auf 50 mg<sup>a</sup> und Unterbrechung ≥ 14 Tage oder Abbruch unter Weiterführung von Anastrozol oder Letrozol möglich</p> <p>Anastrozol oder Letrozol: keine Anpassung erlaubt, Wechsel von z. B. Anastrozol auf Letrozol nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich, Unterbrechung ≥ 14 Tage oder Abbruch unter Weiterführung von Abemaciclib / Placebo möglich</p> <p><b>erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokale Strahlentherapien bis ≥ 2 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> <p><b>nicht erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ endokrine Therapie oder Chemotherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium<sup>b</sup></li> <li>▪ (Neo)adjuvante endokrine Therapie mit einem krankheitsfreien Intervall von ≤ 12 Monaten</li> <li>▪ Everolimus, CDK4 und CDK6 Inhibitoren</li> <li>▪ Beginn einer Behandlung mit Bisphosphaten oder zugelassenen RANK Liganden (z. B. Denosumab) &lt; 7 Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ autologe oder allogene Stammzelltransplantation</li> </ul> <p><b>erlaubte Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dexamethason, möglichst ≤ 7Tage</li> <li>▪ Behandlung der Diarrhö (z. B. Loperamid), bei schwerer Diarrhö und / oder in Kombination mit Fieber oder schwerer Neutropenie Breitbandantibiotika (z. B. Fluoroquinolon)</li> <li>▪ Supportive Therapie</li> </ul> <p><b>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Megestrolacetat</li> <li>▪ Grapefruitsaft, Induktoren sowie starke Inhibitoren von CYP3A, Substrate von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A</li> <li>▪ Strahlentherapie<sup>c</sup></li> </ul>	<p>Placebo oral, alle 12 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus</p> <p>+</p> <p>Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral, alle 24 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus</p>
<p>a: aufgrund von Toxizität CTCAE Grade ≥ 2 (hämatologisch, nicht hämatologisch, Durchfall)</p> <p>b: eine Therapie mit nicht steroidalen Aromatasehemmern von maximal 2 Wochen unmittelbar vor Randomisierung war erlaubt.</p> <p>c: Eine Operation mit anschließender Strahlentherapie war im Falle einer durch die Studienbehandlung erreichten Operabilität des lokal fortgeschrittenen Brustkrebs erlaubt.</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; CYP: Cytochrom P450; RANK: Receptor activator of nuclear factor kappa-B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Die Studie MONARCH 3 ist eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol mit Anastrozol oder Letrozol direkt verglichen wird. Zur Gewährleistung der Verblindung erhalten Patientinnen im Vergleichsarm zusätzlich Placebo anstelle von Abemaciclib.

In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs. Der Tumor sollte für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen und durften weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Eine Therapie mit nicht steroidalen Aromatasehemmern von maximal 2 Wochen vor Randomisierung war jedoch erlaubt, sofern die Patientinnen bereit waren, diese Therapie zu beenden. Dieses Kriterium trifft auf 27 (5,5 %) randomisierte Patientinnen zu. Patientinnen mit einem klinischen Nachweis oder Vorgeschichte von Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 493 Patientinnen in die Studie MONARCH 3 eingeschlossen. Die Randomisierung in die beiden Studienarme Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol und Placebo + Anastrozol oder Letrozol erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und Vorbehandlung mit einer endokrinen Therapie im (neo)adjuvanten Setting (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine). Die Wahl des Aromatasehemmers erfolgte durch den Arzt. In beiden Studienarmen erhielten etwa 20 % der Patientinnen Anastrozol und etwa 80 % der Patientinnen Letrozol.

Die Behandlung mit der Studienmedikation Abemaciclib, Anastrozol und Letrozol entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [4-6]. In der Studie war es erlaubt, die Therapie mit Anastrozol oder Letrozol unter Weiterbehandlung mit der verblindeten Studienmedikation abzubrechen. Dies kann zu einer nicht zugelassenen Monotherapie mit Abemaciclib führen [5]. Von dieser Option wurde jedoch bis zum letzten vorliegenden Datenschnitt ausschließlich im Placeboarm (2 Patientinnen) Gebrauch gemacht, sodass diese Abweichung von der Fachinformation keine Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung hat.

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

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

MONARCH 3 ist eine laufende Studie, deren Rekrutierungsphase abgeschlossen ist. Die prädefinierte Ereigniszahl der Todesfälle für 3 ausstehende Datenschnitte für das Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

## Datenschnitte

Für die Studie MONARCH 3 liegen die Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (31.01.2017): geplante Interimsanalyse für PFS
- 2. Datenschnitt (03.11.2017): geplante finale Analyse für PFS

Es liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zu beiden Datenschnitten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden aufgrund der längeren Beobachtungszeit die Daten des letzten Datenschnitts herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

## Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
MONARCH 3	
Mortalität Gesamtüberleben	mindestens alle 90 Tage bis zum Tod oder Studienende
Morbidität Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	bis 30 Tage nach Behandlungsende bis 30 Tage nach Behandlungsende
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Funktion (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	bis 30 Tage nach Behandlungsende
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Behandlungsende <sup>a</sup>
<p>a: danach nur SUEs, die in Bezug zum Studienprotokoll oder der Studienmedikation stehen.  EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level;  RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>	

Lediglich das Gesamtüberleben wird bis zum Studienende erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie (ausgenommen einzelne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]) lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben werden. Um eine verlässliche Aussage

über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### **Charakteristika der Patientinnen**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Abemaciclib +</b> <b>Anastrozol oder</b> <b>Letrozol</b>	<b>Placebo +</b> <b>Anastrozol oder</b> <b>Letrozol</b>
<b>MONARCH 3</b>	N <sup>a</sup> = 328	N <sup>a</sup> = 165
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	63 (10)
Ethnie, n (%)		
weiß/kaukasisch	186 (56,7)	102 (61,8)
asiatisch	103 (31,4)	45 (27,3)
andere	11 (3,4)	7 (4,2)
nicht berichtet	28 (8,5)	11 (6,7)
Region, n (%)		
Europa	166 (50,6)	93 (56,4)
Asien	102 (31,1)	42 (25,5)
Nordamerika	60 (18,3)	30 (18,2)
ECOG-PS, n (%)		
0	192 (58,5)	104 (63,0)
1	136 (41,5)	61 (37,0)
Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)		
lokal fortgeschritten	9 (2,7)	5 (3,0)
metastasierend	316 (96,3)	159 (96,4)
unbekannt	3 (0,9)	1 (0,6)
Art der Erkrankung, n (%)		
viszerale Metastasen	172 (52,4)	89 (53,9)
nur Knochenmetastasen	70 (21,3)	39 (23,6)
andere	86 (26,6)	37 (22,4)
vorangegangene (neo)adjuvante endokrine Therapie, n (%)		
Aromatasehemmer	85 (25,9)	50 (30,3)
andere	65 (19,8)	30 (18,2)
keine	178 (54,3)	85 (51,5)
Patientinnen mit neoadjuvanter endokriner Therapie, n (%)	2 (0,6)	7 (4,2)
Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie, n (%) <sup>b</sup>	140 (42,7)	72 (43,6)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
≤ 24 Monate <sup>c</sup>	22 (15,7 <sup>d</sup> )	19 (26,4 <sup>d</sup> )
> 24 Monate	115 (82,1 <sup>d</sup> )	53 (73,6 <sup>d</sup> )
Aromatasehemmer, n (%)	90 (27,4 <sup>e</sup> )	52 (31,5 <sup>e</sup> )
Tamoxifen, n (%)	84 (25,6)	40 (24,2)
andere <sup>f</sup>	9 (2,7 <sup>e</sup> )	2 (1,2 <sup>e</sup> )
Therapieabbruch <sup>g, h</sup> , n (%)	201 (61,3)	127 (77,0)
Studienabbruch <sup>g</sup> , n (%)	73 (22,3)	36 (21,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Mehrfachnennung möglich</p> <p>c: Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von <math>\leq 12</math> Monaten waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>d: bezogen auf Patientinnen mit adjuvanter Therapie</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Goserelin, Toremifen, Leuprorelin</p> <p>g: inklusive Tod</p> <p>h: Abbruch der gesamten Studienmedikation</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>
--

Die Charakteristika der Patientinnen sind zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen waren zum Studieneintritt im Mittel 63 Jahre alt. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde der Region Europa zugeordnet. Ein ECOG-PS von 0 lag bei etwa 60 % der Patientinnen vor. Die übrigen Patientinnen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf. In beiden Studienarmen befanden sich mehr als 96 % der Patientinnen zum Studieneintritt im metastasierten Krankheitsstadium. Knapp die Hälfte der Patientinnen hatte bereits (neo)adjuvant eine endokrine Therapie erhalten, etwa 30 % mit Aromatasehemmern.

### Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>MONARCH 3</b>	N = 328	N = 165
Behandlungsdauer mit mindestens einem der beiden Medikamente [Wochen]	n = 327	n = 161
Median [Q1; Q3]	79,1 [25,3; 116,3]	60,3 [23,0; 108,3]
Mittelwert (SD)	73,5 (46,2)	63,4 (42,8)
ergänzende Information:		
Behandlungsdauer Abemaciclib / Placebo [Wochen]	n = 326	n = 161
Median [Q1; Q3]	66,57 [19,71; 115,71]	60,29 [23,00; 108,14]
Mittelwert (SD)	68,86 (47,26)	63,37 (42,75)
Behandlungsdauer Anastrozol [Wochen]	n = 66	n = 37
Median [Q1; Q3]	81,43 [24,14; 117,00]	44,14 [16,43; 95,29]
Mittelwert (SD)	71,41 (48,18)	57,03 (41,93)
Behandlungsdauer Letrozol [Wochen]	n = 266	n = 125
Median [Q1; Q3]	73,85 [25,14; 116,00]	64,00 [24,00; 109,00]
Mittelwert (SD)	72,56 (46,12)	64,14 (42,22)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median <sup>a</sup>	26,73	26,70
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Vom pU über inverse Kaplan-Meier-Methode zum Gesamtüberleben geschätzt (Todesfälle werden dabei zensiert).		
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der entsprechenden Medikation erhalten haben; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer mit mindestens einem der beiden Medikamente war im Abemaciclib-Arm mit 79,1 Monaten deutlich länger als im Placeboarm (60,3 Monate). Abgesehen von der geschätzten medianen Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern weiterer Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Dauer der Beobachtung dieser Endpunkte ist dabei abhängig vom Behandlungsende (siehe Tabelle 8). Daraus lässt sich schließen, dass die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte im Abemaciclib-Arm ebenfalls deutlich länger war als im Placeboarm.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).



Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
MONARCH 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie MONARCH 3 wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L)-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

- ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.9.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Aromatasehemmer vs. Placebo + Aromatasehemmer

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>a</sup>	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) <sup>b</sup>	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs <sup>c</sup>	Neutropenie <sup>d</sup> (CTCAE-Grad ≥ 3)
MONARCH 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: gemessen mit den Symptomskalen b: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 c: Abbruch eines oder beider Medikamente d: gemeinsame Betrachtung der Ereignisse (PT, kodiert nach MedDRA) „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

### 2.4.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>a</sup>	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) <sup>b</sup>	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs <sup>c</sup>	Neutropenie <sup>d</sup> (CTCAE-Grad ≥ 3)	
MONARCH 3	N	N	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	N	H <sup>e</sup>	

a: gemessen mit den Symptomskalen  
b: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23  
c: Abbruch eines oder beider Medikamente  
d: gemeinsame Betrachtung der Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Neutropenie“ (PT) und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (PT)  
e: hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung bzw. unvollständiger Beobachtung bei unterschiedlichen Abbruchgründen zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 2.9.4.2)  
f: potenziell hoher Anteil nicht in der Auswertung eingegangener Patientinnen  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-5 Level; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen über gemischte Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) aufgrund unvollständiger Beobachtung bei unterschiedlichen Abbruchgründen zwischen den Behandlungsarmen sowie einem potenziell hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.9.4.2). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte eine abweichende Auswertung heranzieht und jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse angibt.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Neutropenie (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) liegt aufgrund potenziell informativer Zensierung bzw. unvollständiger Beobachtung bei unterschiedlichen Abbruchgründen zwischen den Behandlungsarmen ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.9.4.2). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Der pU bewertet dagegen für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen das Verzerrungspotenzial als niedrig, diskutiert jedoch gleichzeitig in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 A, dass eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann.

### **2.4.3.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol als initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:  
Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol  HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>MONARCH 3</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	328	n. e. 63 (19,2)	165	n. e. 30 (18,2)	1,07 [0,69; 1,66]; 0,757
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	327	0,16 [0,13; 0,20] 323 (98,8)	161	0,89 [0,53; 0,95] 152 (94,4)	–
SUEs	327	n. e. 102 (31,2)	161	n. e. 27 (16,8)	1,90 [1,24; 2,90]; 0,003
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	327	7,86 [4,96; 11,05] 202 (61,8)	161	n. e. 42 (26,1)	3,14 [2,25; 4,39]; < 0,001
Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	327	n. e. 80 (24,5)	161	n. e. 6 (3,7)	6,25 [2,73; 14,34]; < 0,001
Neutropenie <sup>c</sup> (CTCAE-Grad ≥ 3)	327	k. A. 78 (23,9)	161	k. A. 2 (1,2)	RR: 19,20 [4,78; 77,16]; < 0,001 <sup>d</sup>
<p>a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test  b: Abbruch eines oder beider Medikamente  c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (PT, kodiert nach MedDRA) „Neutropenie“ und  „Neutrophilenzahl erniedrigt“  d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe;  KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der  Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter  Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol			Placebo + Anastrozol oder Letrozol			Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung über alle Folge- erhebungen hinweg LSM (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung über alle Folge- erhebungen hinweg LSM (SE)	LSMD (SE); p-Wert <sup>b</sup>
<b>MONARCH 3</b>							
<b>Morbidity</b>							
Symptomatik							
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <sup>c</sup>							
Fatigue	k. A.	32,21 (22,77)	2,39 (0,97)	k. A.	38,29 (25,56)	-2,58 (1,42)	4,96 (1,72); 0,004 Hedges' g: 0,30 [0,09; 0,50] <sup>d</sup>
Übelkeit und Erbrechen	k. A.	7,15 (15,69)	2,41 (0,63)	k. A.	8,11 (18,29)	-0,36 (0,92)	2,77 (1,12); 0,013 Hedges' g: 0,25 [0,05; 0,46] <sup>d</sup>
Schmerzen	k. A.	28,69 (26,29)	-4,75 (1,03)	k. A.	36,33 (30,16)	-5,73 (1,51)	0,98 (1,83); 0,594
Dyspnoe	k. A.	19,39 (25,38)	0,90 (0,98)	k. A.	21,92 (29,96)	-1,57 (1,42)	2,47 (1,72); 0,152
Schlaflosig- keit	k. A.	26,21 (26,88)	-1,71 (1,19)	k. A.	32,88 (31,14)	-4,05 (1,73)	2,34 (2,11) 0,268
Appetit- verlust	k. A.	17,93 (25,45)	0,15 (1,06)	k. A.	22,36 (28,33)	-3,88 (1,56)	4,03 (1,89) 0,034 Hedges' g: 0,22 [0,02; 0,42] <sup>d</sup>
Obstipation	k. A.	13,17 (22,10)	-0,78 (0,86)	k. A.	13,55 (24,45)	1,56 (1,27)	-2,34 (1,53) 0,128
Diarrhö	k. A.	8,33 (18,51)	18,23 (1,02)	k. A.	7,33 (15,86)	-0,45 (1,49)	18,68 (1,80) < 0,001 Hedges' g: 1,07 [0,85; 1,28] <sup>d</sup>
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen <sup>c</sup>							
Nebenwir- kungen der systemischen Behandlung	k. A.	15,84 (13,07)	8,15 (0,68)	k. A.	18,13 (13,45)	3,68 (0,98)	4,48 (1,20) < 0,001 Hedges' g: 0,39 [0,18; 0,59] <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol			Placebo + Anastrozol oder Letrozol			Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol  LSMD (SE); p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung über alle Folge- erhebungen hinweg LSM (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung über alle Folge- erhebungen hinweg LSM (SE)	
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen <sup>c</sup>							
Brust- symptome	k. A.	17,92 (19,72)	-6,12 (0,64)	k. A.	14,77 (17,29)	-6,23 (0,93)	0,11 (1,13) 0,922
Arm- symptome	k. A.	20,96 (24,72)	-1,14 (0,87)	k. A.	23,46 (22,14)	-2,23 (1,27)	1,09 (1,54) 0,481
Belastung durch Haarausfall <sup>e</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand							
EQ-5D-5L VAS <sup>f</sup>	k. A.	70,89 (19,26)	0,49 (0,78)	k. A.	69,65 (19,45)	1,51 (1,15)	-1,01 (1,39) 0,466
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen <sup>f</sup>							
globaler Gesundheits- status	k. A.	64,95 (21,69)	-0,03 (0,82)	k. A.	58,94 (22,54)	4,32 (1,20)	-4,36 (1,45) 0,003 Hedges' g: -0,31 [-0,51; -0,11] <sup>d</sup>
körperliche Funktion	k. A.	76,35 (20,13)	-1,02 (0,85)	k. A.	73,17 (21,85)	1,66 (1,23)	-2,68 (1,49) 0,074
Rollen- funktion	k. A.	76,82 (27,81)	-1,39 (1,07)	k. A.	71,48 (29,34)	2,86 (1,56)	-4,25 (1,90) 0,025 Hedges' g -0,23 [-0,43; 0,03] <sup>d</sup>
emotionale Funktion	k. A.	71,11 (23,28)	4,73 (0,90)	k. A.	69,41 (23,21)	4,04 (1,31)	0,68 (1,59) 0,667
kognitive Funktion	k. A.	85,27 (18,46)	-3,95 (0,87)	k. A.	86,10 (18,96)	-4,00 (1,26)	0,04 (1,53) 0,979
soziale Funktion	k. A.	81,26 (24,51)	-0,13 (0,97)	k. A.	78,08 (27,81)	3,29 (1,41)	-3,41 (1,71) 0,047 Hedges' g -0,21 [-0,41; 0,00] <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol			Placebo + Anastrozol oder Letrozol			Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung über alle Folge- erhebungen hinweg LSM (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung über alle Folge- erhebungen hinweg LSM (SE)	
EORTC QLQ-BR23 Funktionskalen <sup>f</sup>							
Körperbild	k. A.	81,56 (21,42)	-4,52 (1,11)	k. A.	79,75 (26,08)	0,59 (1,60)	-5,11 (1,95) 0,009 Hedges' g -0,27 [-0,48; -0,07] <sup>d</sup>
sexuelle Funktion	k. A.	10,17 (17,29)	-0,16 (0,67)	k. A.	7,65 (15,73)	-0,08 (0,99)	-0,08 (1,20) 0,946
sexueller Genuss <sup>e</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zukunfts- perspektive	k. A.	42,49 (32,24)	12,70 (1,28)	k. A.	41,50 (32,79)	11,90 (1,86)	0,81 (2,26) 0,721
<p>a: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert bezüglich Baselinewerten. In die Analyse gehen alle Zyklen ein, bei denen mindestens in jedem Arm 25 % der Patientinnen einen Wert vorliegen haben.</p> <p>c: höhere Werte repräsentieren stärkere Symptome. Ein positiver Wert der LSMD repräsentiert einen Effekt zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.</p> <p>d: Eigene Berechnung basierend auf der LSMD und SE des MMRM zum 2. Datenschnitt (03.11.2017); für N wurde die Anzahl an Patientinnen verwendet, die zum 1. Datenschnitt (31.01.2017) neben dem Baselinewert für den jeweiligen Endpunkt einen Wert zum 3. Zyklus vorliegen hatten (für die Skalen wurden im Median 280 Patientinnen im Abemaciclib-Arm vs. 141 Patientinnen im Placeboarm verwendet). Siehe Abschnitt 2.9.4.3.1.</p> <p>e: Die Skala wurde laut Angaben des pU wegen einer zu geringen Anzahl an Patientinnen, die in die Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt werden konnten, nicht ausgewertet.</p> <p>f: höhere Werte repräsentieren einen besseren Gesundheitszustand bzw. bessere Funktion. Ein positiver Wert der LSMD repräsentiert einen Effekt zum Vorteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.</p>							
<p>EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; k. A.: keine Angabe; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							



Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung und Abschnitt 2.4.3.4).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

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

Der pU gibt einerseits ebenfalls an, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Zusatznutzen belegt ist. Andererseits gibt er jedoch an, dass aufgrund der geringen Anzahl bislang aufgetretener Ereignisse keine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens getroffen werden kann.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik***

Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome, Armsymptome und Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Für vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der primär geplanten Auswertungen über ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2).

Es zeigen sich in den Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Nebenwirkungen der systemischen Behandlung jeweils statistisch signifikante Effekte zum Nachteil von Abemaciclib, von denen jedoch lediglich der Effekt in der Skala Diarrhö ein Konfidenzintervall des Hedges' g außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$  aufweist. Der Effekt bei der Skala Diarrhö wird als relevanter Effekt interpretiert, für die restlichen Skalen lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Skalen Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation, Brustsymptome und Armsymptome zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Diarrhö ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für alle anderen Endpunkte ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der über die Betrachtung einer abweichenden Auswertung der EORTC Fragebogen zunächst ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in der Skala Diarrhö feststellt. Dennoch zieht er übergreifend für den Endpunkt Symptomatik lediglich das Fazit, dass Abemaciclib keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist.

### ***Gesundheitszustand***

Der Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D-5L VAS erfasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der primär geplanten Auswertungen über MMRM herangezogen (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2). Es zeigt sich für die VAS des EQ-5D-5L kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis von einer abweichenden Auswertung ebenfalls keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitszustand und die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale, kognitive und soziale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Für vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der primär geplanten Auswertungen über MMRM herangezogen (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2).

Es zeigen sich bei dem globalen Gesundheitsstatus, der Rollenfunktion, sozialen Funktion und dem Körperbild jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib, von denen jedoch keiner ein Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$  aufweist. Damit lässt sich für keine dieser Skalen ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für die Skalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Insgesamt ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis von einer abweichenden Auswertung ebenfalls keinen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ableitet.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib.

Es liegt dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.3.4). Es ergibt sich für Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol während für Frauen im Alter von  $< 65$  Jahren ein höherer oder geringerer Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol nicht belegt ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar den Effekt zum Nachteil von Abemaciclib für die Gesamtpopulation und die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter darstellt, die Effektmodifikation jedoch als nicht fazitrelevant betrachtet und in der Gesamtschau für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen unabhängig vom Alter einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib.

Es liegt dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.3.4). Für Frauen im Alter von  $< 65$  Jahren gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Bei Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar den Effekt zum Nachteil von Abemaciclib für die Gesamtpopulation und die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter darstellt, die Effektmodifikation jedoch als nicht fazitrelevant betrachtet und in der Gesamtschau für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen unabhängig vom Alter einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

### ***Abbruch wegen UEs***

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs betrachtet den Abbruch eines oder beider Medikamente. Es zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Dies stimmt weitgehend mit der Einschätzung des pU überein, der neben dem Abbruch eines oder beider Medikamente zusätzlich den kompletten Behandlungsabbruch für die Nutzenbewertung heranzieht und in der Gesamtschau für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

### ***Neutropenie (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für das spezifische UE Neutropenie zeigt sich im relativen Risiko (RR) ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der Größe des Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse angenommen (siehe auch Abschnitt 2.9.4.2). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Der pU zeigt im Dossier den Anteil der Patientinnen mit Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), zieht diesen Endpunkt jedoch für die Nutzenbewertung nicht explizit heran.

### ***Weitere spezifische UEs***

Auf die Auswahl weiterer spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und des bevorzugten Begriffs (PT) wird aufgrund der spezifischen Datenlage in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2). Ergänzend werden jedoch die SOCs und PTs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm in Tabelle 16 dargestellt.

Weitere Tabellen der häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs auf SOC- und PT- Ebene befinden sich in Anhang A.

Tabelle 16: Ergänzende Darstellung: patientenrelevante UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>MONARCH 3</b>		
<b>UEs</b>		
Diarrhoe	269 (82,3)	52 (32,3)
<b>schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)</b>		
Diarrhoe	31 (9,5)	2 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	103 (31,5) <sup>b</sup>	5 (3,1) <sup>b</sup>
Neutropenie <sup>c</sup>	78 (23,9)	2 (1,2)
Leukopenie <sup>d</sup>	28 (8,6)	1 (0,6)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. b: eigene Berechnung c: konsolidiertes PT aus den MedDRA PTs „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ d: konsolidiertes PT aus den MedDRA PTs „Leukopenie“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Der pU stellt in Modul 4 A einzelne SOCs und PTs dar, berechnet dabei weder Effekte noch führt er eine Ableitung des Zusatznutzens für einzelne SOCs oder PTs durch.

#### 2.4.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien)
- vorangegangene (neo)adjuvante Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine)
- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere)

Zu den relevanten Analysen für die Endpunkte aus Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für den Endpunkt Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in

einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Tabelle 17 zeigt die Subgruppenergebnisse, die diese Kriterien erfüllen.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>MONARCH 3</b>						
<b>SUEs</b>						
Alter						
< 65 Jahre	179	n. e. 38 (21,2)	89	n. e. [25,38; n. b.] 15 (16,9)	1,07 [0,59; 1,95]	0,903
≥ 65 Jahre	148	21,63 [12,23; n. b.] 64 (43,2)	72	n. e. 12 (16,7)	3,33 [1,80; 6,17]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,010 <sup>b</sup>
<b>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>						
Alter						
< 65 Jahre	179	18,44 [12,00; 24,46] 88 (49,2)	89	n. e. [24,23; n. b.] 23 (25,8)	1,94 [1,23; 3,07]	0,004
≥ 65 Jahre	148	2,30 [1,51; 3,81] 114 (77,0)	72	n. e. 19 (26,4)	5,77 [3,54; 9,41]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,001 <sup>b</sup>
a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test						
b: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

## Nebenwirkungen

### SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Frauen im Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für jüngere

Frauen im Alter von < 65 Jahren zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus 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 damit für postmenopausale Frauen in einem Alter von < 65 Jahren nicht belegt.

Der pU stellt im Dossier die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter dar, betrachtet die Effektmodifikation jedoch als nicht fazitrelevant.

### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. Aufgrund der Größe des Effekts und der Tatsache, dass die Ereignisse früh im Beobachtungszeitraum auftraten (siehe Abbildung 6 in Anhang B) wird hier trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit angenommen (siehe auch Abschnitt 2.9.4.2). Daraus ergibt sich für Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Für jüngere Frauen im Alter von < 65 Jahren zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib. In diesem Fall ist der Effekt jedoch nicht groß genug, um trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Daraus ergibt sich für postmenopausale Frauen in einem Alter von < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Der pU stellt im Dossier die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter dar, betrachtet die Effektmodifikation jedoch als nicht fazitrelevant.

## **2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

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

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

***EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö***

Für den mittels der Symptomskala des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkt Diarrhö ergibt sich aus dem Dossier kein Hinweis darauf, dass er als schwerwiegend oder schwer zu klassifizieren ist. Dieser Endpunkt wird daher als nicht schwerwiegend/ nicht schwer eingestuft.

***Abbruch wegen UEs***

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



Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung über alle Folgerhebungen hinweg Effektschätzung [95 %-KI] bzw. (SE) p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,69; 1,66] p = 0,757	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <sup>c</sup>		
Fatigue	Änderung: 2,39 vs. -2,58 LSMD: 4,96 (1,72) p = 0,004 Hedges' g: 0,30 [0,09; 0,50] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Änderung: 2,41 vs. -0,36 LSMD: 2,77 (1,12) p = 0,013 Hedges' g: 0,25 [0,05; 0,46] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Änderung: -4,75 vs. -5,73 LSMD: 0,98 (1,83) p = 0,594	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Änderung: 0,90 vs. -1,57 LSMD: 2,47 (1,72) p = 0,152	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Änderung: -1,71 vs. -4,05 LSMD: 2,34 (2,11) p = 0,268	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Änderung: 0,15 vs. -3,88 LSMD: 4,03 (1,89) p = 0,034 Hedges' g: 0,22 [0,02; 0,42] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Änderung: -0,78 vs. 1,56 LSMD: -2,34 (1,53) p = 0,128	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung über alle Folgerhebungen hinweg Effektschätzung [95 %-KI] bzw. (SE) p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Symptomatik - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen<sup>c</sup></b>		
Diarrhö	Änderung: 18,23 vs. -0,45 LSMD: 18,68 (1,80) p < 0,001 Hedges' g: 1,07 [0,85; 1,28] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome geringerer Nutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
<b>Symptomatik - EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen<sup>c</sup></b>		
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	Änderung: 8,15 vs. 3,68 LSMD: 4,48 (1,20) p < 0,001 Hedges' g: 0,39 [0,18; 0,59] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Brustsymptome	Änderung: -6,12 vs. -6,23 LSMD: 0,11 (1,13) p = 0,922	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Armsymptome	Änderung: -1,14 vs. -2,23 LSMD: 1,09 (1,54) p = 0,481	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall <sup>e</sup>	k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitszustand</b>		
EQ-5D-5L VAS <sup>f</sup>	Änderung: 0,49 vs. 1,51 LSMD: -1,01 (1,39) p = 0,466	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen<sup>f</sup></b>		
globaler Gesundheitsstatus	Änderung: -0,03 vs. 4,32 LSMD: -4,36 (1,45) p = 0,003 Hedges' g: -0,31 [-0,51; -0,11] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Änderung: -1,02 vs. 1,66 LSMD: -2,68 (1,49) p = 0,074	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung über alle Folgerhebungen hinweg Effektschätzung [95 %-KI] bzw. (SE) p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen <sup>f</sup>		
Rollenfunktion	Änderung: -1,39 vs. 2,86 LSMD: -4,36 (1,45) p = 0,025 Hedges' g: -0,23 [-0,43; 0,03] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Änderung: 4,73 vs. 4,04 LSMD: 0,68 (1,59) p = 0,667	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Änderung: -3,95 vs. -4,00 LSMD: 0,04 (1,53) p = 0,979	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Änderung: -0,13 vs. 3,29 LSMD: -3,41 (1,71) p = 0,047 Hedges' g: -0,21 [-0,41; 0,00] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen <sup>f</sup>		
Körperbild	Änderung: -4,52 vs. 0,59 LSMD: -5,11 (1,95) p = 0,009 Hedges' g: -0,27 [-0,48; -0,07] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Funktion	Änderung: -0,16 vs. -0,08 LSMD: -0,08 (1,20) p = 0,946	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss <sup>e</sup>	k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	Änderung: 12,70 vs. 11,90 LSMD: 0,81 (2,26) p = 0,721	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung über alle Folgerhebungen hinweg Effektschätzung [95 %-KI] bzw. (SE) p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs		
Alter		
< 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,59; 1,95] p = 0,903	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	Median: 21,63 vs. n. e. HR: 3,33 [1,80; 6,17] HR: 0,30 [0,16; 0,56] <sup>g</sup> p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende /schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Alter		
< 65 Jahre	Median: 18,44. vs. n. e. HR: 1,94 [1,23; 3,07] HR: 0,52 [0,33; 0,81] <sup>g</sup> p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 < KI <sub>0</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	Median: 2,30. vs. n. e. HR: 5,77 [3,54; 9,41] HR: 0,17 [0,11; 0,28] <sup>g</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs <sup>i</sup>	Median: n. e. vs. n. e. HR: 6,25 [2,73; 14,34] HR: 0,16 [0,07; 0,37] <sup>g</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol</b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung über alle Folgerhebungen hinweg</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI] bzw. (SE)</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Neutropenie <sup>j</sup> (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	23,9 % vs. 1,2 % RR: 19,20 [4,78; 77,16] RR: 0,05 [0,01; 0,21] <sup>g</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75; Risiko $\geq 5$ % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c: höhere Werte repräsentieren stärkere Symptome. Ein positiver Wert der LSMD repräsentiert einen Effekt zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.</p> <p>d: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>e: Die Skala wurde laut Angaben des pU wegen einer zu geringen Anzahl an Patientinnen, die in die Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt werden konnten, nicht ausgewertet.</p> <p>f: höhere Werte repräsentieren einen besseren Gesundheitszustand bzw. bessere Funktion. Ein positiver Wert der LSMD repräsentiert einen Effekt zum Vorteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.</p> <p>g: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>h: Aufgrund der Größe des Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials keine Herabstufung der Ergebnissicherheit (Siehe Abschnitt 2.9.4.2).</p> <p>i: Abbruch eines oder beider Medikamente</p> <p>j: gemeinsame Betrachtung der Ereignisse (PT, kodiert nach MedDRA) „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23;            EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-5 Level;            HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall;            LSMD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko;            SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

#### 2.4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Diarrhö <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter <math>\geq</math> 65 Jahre Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> <li>▪ schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter <math>&lt;</math> 65 Jahre Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▫ Alter <math>\geq</math> 65 Jahre Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> <li>▪ Neutropenie (CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UEs <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich keine positiven Effekte für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol. Dagegen zeigen sich bei mehreren Endpunkten Anhaltspunkte und Hinweise auf einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol mit bis zu erheblichem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber Anastrozol oder Letrozol.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen beträchtlichen Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Eine Wahrscheinlichkeit für das Gesamtfazit gibt der pU nicht an. Auf Endpunktebene leitet er Hinweise ab.

## 2.4.5 Liste der eingeschlossenen Studien

### MONARCH 3

Eli Lilly. A study of nonsteroidal aromatase inhibitors plus abemaciclib (LY2835219) in postmenopausal women with breast cancer (MONARCH 3): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246621>.

Eli Lilly. A study of nonsteroidal aromatase inhibitors plus abemaciclib (LY2835219) in postmenopausal women with breast cancer (MONARCH 3): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02246621>.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nonsteroidal aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative locoregionally recurrent or metastatic breast cancer with no prior systemic therapy in this disease setting [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.11.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001502-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001502-18)

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nonsteroidal aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative locoregionally recurrent or metastatic breast cancer with no prior systemic therapy in this disease setting: study I3Y-MC-JPBM; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nonsteroidal aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative locoregionally recurrent or metastatic breast cancer with no prior systemic therapy in this disease setting: study I3Y-MC-JPBM; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nonsteroidal aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative locoregionally recurrent or metastatic breast cancer with no prior systemic therapy in this disease setting: study I3Y-MC-JPBM; statistical analysis plan; version 5 [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nonsteroidal aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative locoregionally recurrent or metastatic breast cancer with no prior systemic therapy in this disease setting: study I3Y-MC-JPBM; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nonsteroidal aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative locoregionally recurrent or metastatic breast cancer with no prior systemic therapy in this disease setting: study I3Y-MC-JPBM; clinical study report addendum for the final progression-free survival analysis [unveröffentlicht]. 2018.

Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017; 35(32): 3638-3646.

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

### **2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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

### **2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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

### **2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien**

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

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

### **2.6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt keine Daten für die Fragestellung B1 vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

### **2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine



Therapie erhielten, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen damit nicht belegt.

### **2.6.3 Liste der eingeschlossenen Studien**

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

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

### **2.7.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt keine Studien für die Fragestellung B2 vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

### **2.7.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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

### **2.7.3 Liste der eingeschlossenen Studien**

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

## **2.8 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 20 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Tabelle 20: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – 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 metastasiert Brustkrebs<sup>b</sup></b>			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<b>Anastrozol</b> oder <b>Letrozol</b> oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Hinweis auf einen geringeren Nutzen <sup>c</sup>
A2 <sup>d</sup>	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1 <sup>d</sup>	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>oder</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>oder</li> <li>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung<sup>e</sup>,</li> <li>oder</li> <li>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
B2 <sup>d</sup>	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung <sup>f</sup> .	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (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: In der relevanten Studie waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>d: Der pU wählt zu diesen Fragestellungen nicht explizit eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus.</p> <p>e: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>f: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
---

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

## **2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.9.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

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

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

Der pU gibt an in Modul 3 A das Anwendungsgebiet initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen zu betrachten und benennt für dieses Anwendungsgebiet Anastrozol oder Letrozol als Vergleichstherapie. Damit wählt er 2 von den vom G-BA für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus.

Für die Fragestellungen A2 (prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie), B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) und B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) benennt der pU in Modul 3 A explizit keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Dennoch gibt er in Modul 4 A in den Kriterien zum Einschluss von Studien Vergleichstherapien an, die sich unter den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien für die Fragestellungen A2, B1 und B2 befinden. Für prä- und perimenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie (Fragestellung A2) schließt er die Vergleichstherapie Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ein. Für prä- und perimenopausale Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie (Fragestellung B2) schließt er Studien mit endokriner Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung als Vergleichstherapie ein. Für postmenopausale Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie (Fragestellung B1) schließt er die Vergleichstherapien Anastrozol oder Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) ein. Somit folgt der pU an dieser Stelle den vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle 4 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

### **2.9.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

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

Ziel des pU ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) zu Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anastrozol oder Letrozol) anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Somit beschränkt sich der pU ausschließlich auf die Fragestellung A1 (siehe Tabelle 4).

Obwohl sich der pU ausschließlich auf die Fragestellung A1 beschränkt, führt er in den Einschlusskriterien zur Studienauswahl Vergleichstherapien auf die geeignet sind, auch die Studien zu selektieren, die die weiteren Fragestellungen A2, B1 und B2 beantworten. Die Einschlusskriterien sind für alle Fragestellungen angemessen, lediglich zum Kriterium Endpunkte ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU.

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

### **2.9.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.9.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

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

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

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

##### ***Bibliografische Recherche***

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

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

##### ***Suche in Studienregistern***

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

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

### **Zusammenfassung**

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

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

Zusätzlich zu MONARCH 3 wurde die Studie MONARCH plus identifiziert, die der pU auch in seiner Studienliste aufführt [9]. Diese noch laufende Studie ist potenziell relevant für die vorliegenden Fragestellungen. Da jedoch noch keine Ergebnisse verfügbar sind, wird die Studie nicht für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen.

### **2.9.3.2 Studienpool**

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

Der Studienpool des pU besteht aus der RCT MONARCH 3. Diese Studie ist geeignet Fragestellung A1 zu beantworten.

Es wurde keine relevante Studie für eine der weiteren Fragestellungen (A2, B1 oder B2) identifiziert.

### **2.9.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

#### **2.9.4.1 Studiendesign und Population**

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

Die Angaben des pU zu Design und Studienpopulation der Studie MONARCH 3 sind weitgehend ausreichend. Für eine umfassende Beurteilung des Studiendesigns sind jedoch Informationen zur geplanten und tatsächlichen Nachbeobachtung der Endpunkte relevant. Diese Informationen werden, sofern vorhanden, den Studienunterlagen entnommen. Die ausführliche Beschreibung der eingeschlossenen Studie findet sich in Abschnitt 2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

#### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU beschreibt in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.2.1, dass die Ergebnisse der Studie MONARCH 3 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Dies begründet er damit, dass die Charakteristika und vorangegangenen Therapien der Studienteilnehmerinnen mit den Charakteristika und vorangegangenen Therapien postmenopausaler Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs im

aktuellen deutschen Versorgungskontext vergleichbar seien. Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register zieht er dabei als Referenz für die gängigen Wirkstoffe zur (neo-)adjuvanten Therapie in Deutschland heran [10]. Die Behandlung der Patientinnen in der Studie MONARCH 3 entspreche den aktuellen nationalen und internationalen Behandlungsstandards, sodass auch diesbezüglich eine Übertragbarkeit gegeben sei [11,12].

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

#### **2.9.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Er beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

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

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) für die Ergebnisse der Studie MONARCH 3 als niedrig. Dieser Bewertung wird zugestimmt.

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

Der pU verwendet für die über den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-BR23 sowie über die VAS des EQ-5D-5L erhobenen Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität Ereigniszeitanalysen bis zur dauerhaften Verschlechterung (post hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung oder Tod jeglicher Ursache) und beurteilt deren Ergebnisse als niedrig verzerrt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden abweichend vom pU die Ergebnisse der primär geplanten Auswertungen über MMRM herangezogen (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2), welchen die für die unverzerrte Schätzung notwendige, nicht überprüfbare Missing-at-random-Annahme zugrunde liegt. Diese Ergebnisse haben ein hohes Verzerrungspotenzial, was nachfolgend begründet wird:

In der Studie MONARCH 3 brachen hohe Anteile von Patientinnen die Behandlung ab, wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen unterscheiden (61 % im Abemaciclib-Arm und 77 % im Placeboarm, siehe Tabelle 9). Dadurch endete anschließend die Beobachtung dieser

Patientinnen für alle Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens. Auch lassen sich zum Teil starke Unterschiede zwischen den Therapiearmen in den Abbruchgründen erkennen (Krankheitsprogression: 35 % im Abemaciclib-Arm und 67 % im Placeboarm; UEs: 14 % im Abemaciclib-Arm und 2 % im Placeboarm). Diese unvollständigen Beobachtungen spiegeln sich in den abnehmenden Rücklaufquoten sowie in den großen Unterschieden in den medianen Behandlungsdauern (und damit Beobachtungsdauern) zwischen dem Abemaciclib-Arm (79 Wochen) und dem Placeboarm (60 Wochen) wider. Hierdurch kann es zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen. Zum anderen lässt sich aus den Angaben im Studienbericht zum 1. Datenschnitt erkennen, dass ein Anteil an Patientinnen, die nicht in die Auswertung zum 2. Datenschnitt eingegangen sind, von 10 % und darüber plausibel ist. Somit ergibt sich für alle Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu den Nebenwirkungen gemeinsam als niedrig, diskutiert dennoch in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 A, dass eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Bewertung des niedrigen Verzerrungspotenzials zugestimmt. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wegen potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Die Abbruchgründe, deren Anteile sich zwischen den Therapiearmen stark unterscheiden (s. o.), sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte, wodurch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte als hoch eingestuft wird.

In der Subgruppe von Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren wird allerdings aufgrund des sehr frühen Auftretens der schweren UEs im Abemaciclib-Arm (mediane Zeit bis zum Ereignis 2,3 Monate; vgl. Abbildung 6 in Anhang B) im Vergleich zur medianen Beobachtungszeit und in Anbetracht der Größe des Effekts nicht davon ausgegangen, dass die potenziell informativen Zensierungen den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher ist für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) in der Subgruppe Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Für das spezifische UE Neutropenie (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) legt der pU nur die Anzahl an Patientinnen mit Ereignis vor, präsentiert jedoch keine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis. Die vorliegenden Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen lassen es dennoch zu, dass die vom pU vorgelegten Inzidenzen betrachtet werden. Daher wird für die Nutzenbewertung das RR durch eigene Berechnungen ermittelt und herangezogen. Dieses Ergebnis ist allerdings aufgrund des Unterschiedes in den medianen Behandlungsdauern (s. o.) potenziell hoch verzerrt. Jedoch führt das hohe Verzerrungspotenzial wegen der Größe des Effekts (RR: 19,20 [4,78; 77,16]) auch bei dem Endpunkt Neutropenie (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit.



### 2.9.4.3 Ergebnisse

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

#### 2.9.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

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

#### Berechnung Hedges' g bei stetigen Endpunkten

Für die Nutzenbewertung werden zur Auswertung der Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität MMRM-Analysen herangezogen. Die Beurteilung der klinischen Relevanz wird dabei anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD), analog zu Hedges' g, durchgeführt. Solche Maßzahlen legt der pU nicht vor. Aus der Effektschätzung, dem zugehörigen Standardfehler und der Anzahl an ausgewerteten Patientinnen konnte eine solche SMD jedoch durch eigene Berechnungen ermittelt werden.

Aus den Unterlagen zum relevanten 2. Datenschnitt (03.11.2017) lassen sich lediglich die Effektschätzungen und Standardfehler der MMRM-Analysen entnehmen, zur Berechnung der SMDs wird daher auf die Unterlagen des 1. Datenschnitts zurückgegriffen. Im Studienbericht der Studie MONARCH 3 zum 1. Datenschnitt (31.01.2017) gibt der pU zwar an, wie viele Patientinnen neben dem Wert jeder Skala zu Studienbeginn einen Wert zu dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt vorliegen haben, nicht aber die Gesamtanzahl an Patientinnen, die in die Auswertungen über den gesamten Studienzeitraum eingegangen sind. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch davon ausgegangen, dass die Angabe zum ersten Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn (Zyklus 3) des 1. Datenschnitts eine geeignete Annäherung – auch für den 2. Datenschnitt – darstellt. Diese Angabe wird daher zur Berechnung der SMDs verwendet.

#### 2.9.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

##### *Mortalität*

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie MONARCH 3 ist er operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.

In seinen Ausführungen zur Relevanz des Endpunkts Gesamtüberleben führt der pU dennoch aus, dass es bei onkologischen Erkrankungen mit langem Überleben nach Progression, wie dies für eine metastasierende Brustkrebserkrankung der Fall sei, das Gesamtüberleben als Maß der Effektivität durch die Folgetherapien potenziell stark verzerrt ist. Folglich sei es bei diesen

Erkrankungen kaum möglich, einen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben nachzuweisen. Diese Thesen des pU sind zu hinterfragen, da die Betrachtung des Wirkstoffs als Teil einer Therapiestrategie erforderlich ist, um Aussagen zum Zusatznutzen einer Therapie für die Patientinnen im Versorgungsalltag zu treffen.

### ***Morbidität***

- PFS: nicht eingeschlossen

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

Der pU führt mehrere Gründe auf, wegen derer er den Endpunkt als patientenrelevant einstuft. Er gibt an, dass PFS von den Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt akzeptiert werde und Grundlage für Therapieentscheidungen sei. Zudem beschreibt er PFS als Surrogat für Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen und betont den Stellenwert von PFS unter Angabe von Patientenpräferenzstudien [13,14].

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Beurteilung der Progression ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin spürbare Symptomatik ist nicht per se patientenrelevant. Patientenpräferenzstudien können geeignet sein, um eine Gewichtung valider patientenrelevanter Endpunkte vorzunehmen. Surrogate können dabei jedoch nur bei nachgewiesener Validität herangezogen werden [8]. In dem Studienbericht zu der vom pU initiierten Patientenpräferenzstudie wird dagegen sogar darauf hingewiesen, dass der Begriff PFS den Patientinnen in der Regel nicht bekannt war [14]. Keine der vom pU zitierten Quellen [15-28] ist geeignet, die Validität von PFS als Surrogat für Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen oder Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet zu zeigen. Auch die Berücksichtigung eines Endpunkts durch Zulassungsbehörden ist kein Nachweis für dessen Patientenrelevanz. Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in der Studie MONARCH 3 direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere direkte Erfassung dieser Endpunkte über die bereits in der Studie genutzten Instrumente geeigneter gewesen.

Zum Endpunkt PFS ist in der Studie MONARCH 3 unter anderem eine Sensitivitätsanalyse geplant und ausschließlich für den 1. Datenschnitt durchgeführt worden, die nicht objektive Progression als Ereignis berücksichtigt [29,30]. Der pU macht keine genauen Angaben dazu, welche Ereignisse als nicht objektive Progression gewertet wurden, nennt jedoch eine symptomatische Verschlechterung als Beispiel. Eine Progression, die sich durch eine für die Patientin spürbare symptomatische Verschlechterung auszeichnet, ist patientenrelevant. Es liegen jedoch keine weiteren Angaben dazu vor, wie viele der in diese Auswertung eingegangenen Ereignisse eine symptomatische Verschlechterung als Ereignis repräsentieren.

- Tumorbewertung: nicht eingeschlossen

Als Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS betrachtet der pU in seinem Dossier Endpunkte, die er unter dem Begriff Tumorbewertung zusammenfasst. Diese beinhalten die objektive Ansprechrates, die Krankheitskontrollrate und die klinische Nutzenrate. Diese Endpunkte wurden ebenfalls auf Basis bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Der pU betrachtet sie als Teilaspekte des Endpunkts PFS.

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

- Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie: nicht eingeschlossen

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

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

- Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie: nicht eingeschlossen

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

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Zeit bis zu jeglicher nachfolgender Therapie hängt maßgeblich vom Therapieabbruch aufgrund von Progression oder Nebenwirkungen ab. Während der Therapieabbruch aufgrund von Progression auf Basis bildgebender Verfahren kein patientenrelevanter Endpunkt ist (siehe Erläuterungen zum Endpunkt PFS), wird der Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen in der Studie bereits durch den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfasst. Auch die Validität des Endpunkts Zeit bis zur 1. nachfolgenden

Chemotherapie als Surrogat für Nebenwirkungen ist nicht gezeigt. Eine längere direkte Erfassung von Nebenwirkungen wäre daher geeigneter gewesen, die vom pU antizipierten Auswirkungen von Folgetherapien zu erfassen.

Darüber hinaus ist unklar, inwieweit die unter Abemaciclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere Neutropenien CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) dazu beigetragen haben, dass im Abemaciclib-Arm Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Placeboarm. So zählen Neutropenien zu den Gegenanzeigen für die Behandlung mit Capecitabin und Paclitaxel, die 2 häufigsten Chemotherapien nach Progression in der Studie MONARCH 3 [31,32]. Für weitere Ausführungen siehe auch [33].

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

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH 3 mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst [34-36].

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

Der pU ordnet die genannten Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er stellt zudem im Rahmen der Symptomatik das Ergebnis der Skala „finanzielle Schwierigkeiten“ dar. Die Frage zu finanziellen Schwierigkeiten wird nicht als relevanter Endpunkt betrachtet, da diese u. a. von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des Lebensstandards abhängt und die Übertragbarkeit auf Deutschland nicht gewährleistet ist.

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

bei den Symptomskalen stärkere Symptome und bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion.

Der pU stellt für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in Modul 4 A Responderanalysen dar, die operationalisiert waren als Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung oder Tod jeglicher Ursache. Die Fragebogen wurden während der Behandlung regelmäßig erhoben und einmalig etwa 30 Tage nach Behandlungsende. Für die Erhebung nach Behandlungsende galt jedoch, dass eine dort erzielte Verbesserung nicht als Verbesserung gewertet wurde, eine Verschlechterung hingegen schon. Der pU begründet dies damit, dass eine Verbesserung in der Zeit der Nachbeobachtung aufgrund von Folgebehandlungen oder der Auflösung von Nebenwirkungen eintreten könne. Diese Operationalisierung der Verschlechterung wurde vom pU post hoc definiert.

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

Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von dem Vorgehen des pU in Modul 4 A, die in der Studie ursprünglich geplanten Analysen auf Basis des MMRM herangezogen.

- Gesundheitszustand (ECOG-PS): nicht eingeschlossen

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

Die Auswertung des Gesundheitszustands über die ECOG-PS wird nicht herangezogen. Es handelt es sich beim ECOG-PS um eine Fremdeinschätzung durch den Untersucher und nicht um eine von der Patientin selbst wahrgenommene Einschätzung ihres Gesundheitszustands. Die in der Studie genutzten EORTC Fragebogen und auch die EQ-5D-5L VAS sind besser geeignet

die von der Patientin erfahrene Symptomatik, den Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt zu erfassen.

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

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

Der pU legt in Modul 4 A für die EQ-5D-5L VAS Responderanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung. Der pU verwendet für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung primär eine Minimal important Difference (MID) von  $\geq 7$  Punkten und stellt zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte dar. Zusätzlich wertet er den Tod jeglicher Ursache als Ereignis. Um die Validität der MIDs zu zeigen, bezieht er sich auf die Arbeit Pickard 2007 [37].

Diese Arbeit von Pickard 2007 ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D-5L VAS zu zeigen. Die von Pickard 2007 ermittelten MID-Abschätzungen fußen auf einer einzelnen Erhebung und wurden nicht über Veränderungen der Patienten und Patientinnen zu verschiedenen Messzeitpunkten (Längsschnitt) ermittelt. Bei der MID handelt es sich jedoch um eine von den Patientinnen und Patienten auf individueller Ebene selbst als wichtig wahrgenommene Änderung im interessierenden Endpunkt (hier der Gesundheitszustand) und ist deshalb in einer Längsschnittstudie zu ermitteln. Die Arbeit Pickard 2007 kann somit aufgrund ihres Querschnittsdesigns nicht zur Ableitung einer MID herangezogen werden. Weitere Details zur Arbeit von Pickard 2007 sind in der Nutzenbewertung A18-33 dargestellt [38].

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

Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie geplante Analyse auf Basis des MMRM herangezogen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene

Lebensqualität: 1 Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion). Zusätzlich wurden die Funktionsskalen Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive über den EORTC QLQ-BR23 erfasst und ebenfalls der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Wie für den Endpunkt Symptomatik beschrieben (siehe oben), sind die Responderanalysen des pU aufgrund der Wertung von Tod als Ereignis und des nicht nachvollziehbaren Umgangs mit Verbesserungen nach Therapieende nicht verwertbar. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die geplanten Analysen auf Basis des MMRM herangezogen.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Auswertung des Abbruches eines oder beider Medikamente wegen UEs herangezogen, da die Patientinnen, die die komplette Therapie abbrachen, auch in der Auswertung des Abbruches eines oder beider Medikamente vertreten sind und zusätzlich UEs, die zum Abbruch eines Teils der Medikation führen, ebenfalls in der Auswertung berücksichtigt werden.

- Spezifische UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum

anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs von besonderer Bedeutung ausgewählt:

- Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): eingeschlossen

Auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz lassen sich über alle Kategorien von Endpunkten zu Nebenwirkungen hinweg eine Vielzahl an Effekten ermitteln (siehe Anhang A), die alle bis auf einen zum Nachteil von Abemaciclib ausfallen. Das einzige UE (PT Hitzewallung) mit Vorteil von Abemaciclib ist weder schwer noch schwerwiegend und der Effekt zudem nicht mehr als geringfügig. Auf die Auswahl und Darstellung weiterer spezifischer UEs auf PT- und SOC-Ebene wird daher in der vorliegenden Datenkonstellation verzichtet.

Der pU stellt in Modul 4 A Ergebnisse zur Anzahl der Patientinnen mit mindestens 1 UE auf SOC- und PT-Ebene sowohl für häufige UEs als auch für häufige SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs dar. Allerdings führt er keine Ereigniszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene durch und schließt diese UEs nicht explizit in seine Nutzenbewertung ein.

Es ist zu beachten, dass der pU sich bei der Analyse der PTs und SOCs nicht konsequent an die durch das Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vorgegebene Einteilung hält, sondern einige PTs zu einer gemeinsamen Betrachtung, sogenannten konsolidierten PTs, zusammenfasst. So beinhaltet z. B. der in den Tabellen zu den häufigen UEs als PT „Neutropenie“ aufgeführte und der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zugeordnete Begriff neben dem MedDRA PT „Neutropenie“ auch den MedDRA PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ der SOC „Untersuchungen“. In der vorliegenden Situation wird durch dieses Vorgehen des pU jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich das Fazit aus der Bewertung der häufigen UEs bei Vorlage der Auswertungen entsprechend der MedDRA relevant ändern würde.

### **2.9.4.3.3 Studienergebnisse**

Zu den Studienergebnissen zu Fragestellung A1 gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4.3 hinausgehenden Anmerkungen. Für die Fragestellungen A2, B1 und B2 liegen keine Daten vor.

### **2.9.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

#### **Methodik**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung



und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

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

Für alle relevanten Endpunkte, die über Ereigniszeitanalysen ausgewertet wurden, liegen Interaktions-p-Werte vor. Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden für die vorliegende Nutzenbewertung stetige Auswertungen aus dem Studienbericht herangezogen. Hierfür liegen keine Untersuchungen von potenziellen Effektmodifikatoren vor. Bei diesen Endpunkten, sowie für das spezifische UE Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), für das ebenfalls Subgruppenanalysen fehlen, ist es nicht möglich, Interaktions-p-Werte durch eigene Berechnungen zu ermitteln.

### **Subgruppenmerkmale**

Der pU stellt in Modul 4 A eine Reihe an Subgruppenmerkmalen dar. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre), geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien), vorangegangene (neo)adjuvante Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine) und Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) berücksichtigt.

Die genannten Merkmale waren in der Studie prädefiniert.

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

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

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

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

#### **2.9.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

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

## **2.9.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

### **2.9.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Der pU geht bei der Studie MONARCH 3 von einem niedrigen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch für alle von ihm herangezogenen Endpunkte aus und leitet daher für alle Endpunkte maximal Hinweise ab.

Der Einschätzung des pU bezüglich der Relevanz einzelner Endpunkte und des Verzerrungspotenzials einzelner Endpunkte wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.9.4.2 und 2.9.4.3.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden auf Endpunktebene endpunktspezifisch sowohl Anhaltspunkte als auch Hinweise abgeleitet.

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

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

Der pU gibt an, dass lediglich Fragestellung A1 mit den vorliegenden Daten beantwortet werden kann. Er sieht einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als initiale endokrine Therapie für postmenopausale Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs. Für die Ableitung dieses Ergebnisses zieht er die von ihm ausgewählten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen heran. Der pU stellt zwar einen geringeren Nutzen von Abemaciclib bei Nebenwirkungen fest, sieht diesen jedoch durch die Vorteile in den Endpunkten PFS, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aufgehoben. Er gibt an, dass die Nachteile bekannt, gut therapierbar und in der Regel nur vorübergehend seien.

Der Einschätzung des pU wird darin gefolgt, dass lediglich für Fragestellung A1 Daten vorliegen. Der Einschätzung des pU bezüglich der Relevanz einzelner Endpunkte wird jedoch nicht gefolgt. Die Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt ausschließlich Effekte zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Aufgrund der negativen Effekte in den Endpunkten Diarrhö, SUEs, schwere UEs, Neutropenie und Abbruch wegen UEs wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als initiale

endokrine Therapie für postmenopausale Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs abgeleitet.

Details zur Beurteilung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer sind in Abschnitt 2.4.4 dargestellt.

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

### **2.9.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

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

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

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

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

### **2.9.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

### **3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

- einem Aromatasehemmer oder
- Fulvestrant

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

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombination mit einem Aromatasehemmer.

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

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

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

### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen für Patientinnen in der Zielpopulation mit geringen Ansprechraten und Resistenzentwicklungen gegenüber einer endokrinen Therapie sowie der ungünstigeren Prognose hinsichtlich des Überlebens im metastasierten Stadium. Einen besonders hohen therapeutischen Bedarf sieht er bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung. Dieser besteht laut pU auch darin, mithilfe einer endokrinbasierten Therapie den Einsatz einer Chemotherapie und die damit verbundene Toxizität zu verzögern.

### 3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

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

#### 1) Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs

Zunächst bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland. Hierzu führt er einen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) [39] an. Diesem entnimmt er als Untergrenze für seine Berechnung der Zielpopulation eine prognostizierte Inzidenz von 71 900 Patientinnen für das Jahr 2018. Des Weiteren entnimmt er demselben Bericht die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014, die laut Schätzung des RKI bei 311 400 Patientinnen lag und setzt diese als Obergrenze an.

#### 2) Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Das Vorgehen des pU in diesem Schritt entspricht dem im Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [40]. Er überträgt die Summe mehrerer Anteile auf die zuvor ermittelte Spanne aus Schritt 1.

Zuerst zieht er einen Anteil von 7,1 % der Patientinnen mit primär metastasiertem Brustkrebs – operationalisiert als Patientinnen mit Stadium IV bei Diagnose nach Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) – bezogen auf Neuerkrankungen in den Jahren 2009 bis 2011 heran. Dieser Anteil entstammt ursprünglich dem Krebsregister Schleswig-Holstein [41].

Zusätzlich berücksichtigt der pU den Anteil der Patientinnen, die bei Primärdiagnose noch keine Metastasen haben und diese erst im Krankheitsverlauf entwickeln. Diesen Anteil beziffert der pU mit 11,4 % innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung. Er basiert auf Daten des Tumorregisters München für die Diagnosejahre 1998 bis 2014, wie dem Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [40] bzw. der dazugehörigen Bewertung [42] zu entnehmen ist.

Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs operationalisiert der pU als UICC-Stadium IIIC und setzt für diese einen auf Neuerkrankungen bezogenen Anteil von 3,6 % auf Grundlage des Krebsregisters Baden-Württemberg für das Jahr 2009 an [43].

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

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

Der pU bezieht sich bei der Ermittlung des Anteils der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs erneut auf das Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [40]. In diesem wurde ein Anteil von 64,5 % auf Basis von Daten des Tumorregisters München ausgewiesen. Dieser Anteilswert bezieht sich auf Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Diagnosezeitraum von 2002 bis 2013.

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

### **4) Aufteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus**

Für die Aufteilung der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Menopausenstatus zieht der pU die im Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 verwendeten Anteile heran [40,42]. Auf Grundlage altersspezifischer Bevölkerungszahlen und Inzidenzraten für Brustkrebs sowie der Annahme eines Alters von 50 Jahren für den Eintritt der Menopause wurden dort Anteile von 14,2 % für prä- und perimenopausale Patientinnen und 85,8 % für postmenopausale Patientinnen ermittelt.

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

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

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

Der pU nennt die endokrine Therapie als Therapie der Wahl gemäß Leitlinien für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [11,12,44,45]. Dementsprechend würden alle in Schritt 4 ermittelten Patientinnen für eine endokrine Therapie infrage kommen. Da der pU jedoch davon ausgeht, dass dies nicht der Versorgungsrealität entspricht, zieht er Daten aus 2 Krebsregisterstudien [10,46] heran, um den Anteil der Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhalten, zu ermitteln.

Eine der Studien [46] bezieht sich auf das Tumorregister Mammakarzinom (TMK) und die darin zwischen 2007 und 2015 registrierten erwachsenen Patientinnen mit metastasiertem oder inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. In der Analyse wurden 1395 Patientinnen mit begonnener palliativer Erstlinientherapie und dokumentiertem HR / HER2-Status betrachtet. Für die Untergrenze des Anteils mit endokriner Therapie greift der pU auf die Angaben zur

Erstlinientherapie bei HR-positiven Patientinnen aus 2 Erhebungszeiträumen der Analyse zurück. Aus diesen berechnet der pU eine Untergrenze von 43,5 % (Mittelwert aus 35 % [2007 bis 2009] und 52 % [2013 bis 2015]).

Für die Obergrenze des Anteils der Patientinnen mit endokriner Therapie stützt der pU sich auf eine Auswertung von Daten des PRAEGNANT-Registers aus den Jahren 2014 bis 2017 [10]. In dieser Analyse wurden 958 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs einbezogen, zu deren Therapie im metastasierten Stadium Informationen vorlagen. Der pU zieht deren Anteil von 45,9 % mit einer endokrinen Monotherapie in der Erstlinie als Obergrenze heran.

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

- 633 bis 2893 prä- und perimenopausale Patientinnen und
  - 3825 bis 17 481 postmenopausale Patientinnen,
- die eine endokrine Therapie in der Erstlinie erhalten.

#### **6) Anzahl der Patientinnen mit Aromatasehemmern als Erstlinientherapie**

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

Mit Bezug auf die Auswertung von Daten des PRAEGNANT-Registers [10] und die darin einbezogenen Patientinnen mit bekanntem Menopausenstatus gibt der pU für prä- und perimenopausale Patientinnen einen Anteil von 14,1 % und für postmenopausale Patientinnen einen Anteil von 33,5 % an, die in der Erstlinie Aromatasehemmer als Monotherapie bzw. in Kombination mit einer Ovarialsuppression erhielten.

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

- 89 bis 408 prä- und perimenopausale Patientinnen und
- 1281 bis 5856 postmenopausale Patientinnen

mit Aromatasehemmern als Erstlinientherapie.

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

Für den Anteil der Patientinnen in der Zweitlinientherapie, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, zieht der pU erneut Angaben aus dem TMK und dem PRAEGNANT-Register heran [10,46]. An dieser Stelle berücksichtigt der pU Daten des TMK für den gesamten Auswertungszeitraum der Jahre 2007 bis 2015. Er trifft für seine Berechnung die Annahme,

dass nur Frauen für eine endokrine Zweitlinientherapie infrage kommen, wenn sie auch eine endokrine Therapie in der Erstlinie erhalten haben. Unter dieser Annahme ermittelt der pU einen unteren Anteilswert von 62 %, der sich anhand der jeweiligen Anzahl der Patientinnen mit endokriner Monotherapie in der Erst- und Zweitlinie aus dem PRAEGNANT-Register [10] ergibt. Basierend auf dem TMK [46] berechnet er außerdem einen oberen Anteilswert von 77 % anhand der jeweiligen Patientenzahl mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs und endokriner Therapie in der Erst- und Zweitlinie.

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

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

mit einer endokrinen Zweitlinientherapie nach vorangegangener endokriner Erstlinientherapie.

### **8) Anzahl der Patientinnen mit Aromatasehemmern als Zweitlinientherapie**

Im vorletzten Schritt ermittelt der pU – analog zum Vorgehen bei der Erstlinientherapie – die Anzahl der Patientinnen, die in der Zweitlinientherapie für eine Behandlung mit Aromatasehemmern infrage kommen. Anhand der Daten des PRAEGNANT-Registers [10] berechnet der pU einen Anteilswert von 14,3 % für Patientinnen mit vorheriger endokriner Erstlinientherapie. Diesen Anteil erhält er, indem er die Anzahl der Patientinnen mit Aromatasehemmern in der Zweitlinie – reduziert um diejenigen mit vorheriger Chemotherapie in der Erstlinie (n = 160 – 97) – ins Verhältnis zu allen Patientinnen mit endokriner Monotherapie in der Erstlinie (n = 440) setzt.

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

- 56 bis 319 prä- und perimenopausale Patientinnen und
- 339 bis 1925 postmenopausale Patientinnen

mit Aromatasehemmern als Zweitlinientherapie.

### **9) Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Der pU legt einen GKV-Anteil für das Jahr 2016 von 87,25 % in der Gesamtbevölkerung zugrunde [47]. Übertragen auf die Patientenzahlen der Schritte 6 (Initialtherapie) und 8 (Zweitlinientherapie) ergeben sich laut pU mit Bezug auf die Kombination von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer in der GKV-Zielpopulation mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

- 1118 bis 5110 postmenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A1),
- 78 bis 356 prä- und perimenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A2),



- 296 bis 1679 postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1) und
- 49 bis 278 prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2).

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

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

#### ***Zu Schritt 2***

Wie bereits im zuvor erwähnten Verfahren zu Palbociclib [40,42] ist anzumerken, dass der pU die auf Neuerkrankungen bezogenen Anteilswerte für Patientinnen mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium gleichermaßen auf die Inzidenz (Untergrenze) und die 5-Jahres-Prävalenz (Obergrenze) überträgt. Aufgrund der mit einem fortgeschrittenem Stadium verbundenen ungünstigeren Prognose, ist für die Inzidenz ein höherer Anteil von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs als für die Prävalenz anzunehmen. Folglich führt das Vorgehen des pU in diesem Schritt zu einer Überschätzung der Obergrenze.

Der Anteil der Patientinnen, bei denen es im Krankheitsverlauf zu einer Metastasierung kommt, ist – analog zur erwähnten früheren Bewertung von Palbociclib [42] – als unsicher anzusehen. Beispielsweise bezieht sich der Anteil aus dem damaligen Dossier [40] nur auf Patientinnen, die innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden, obwohl bei Betrachtung eines längeren Zeitraums von einem höheren Anteil auszugehen ist.

Darüber hinaus ist der vom pU für das Stadium IIIC nach UICC angesetzte Anteil als unsicher anzusehen. Wie bereits in der früheren Bewertung zu Palbociclib angemerkt [42], stammt der Anteil von 3,6 % aus einer Auswertung aus dem Jahr 2009 und weist daher eine eingeschränkte Aktualität auf. Ferner wurde auf ein erhebliches Verzerrungspotenzial hingewiesen, da unter anderem die Brustkrebszentren zum Auswertungszeitpunkt noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Der pU gibt an dieser Stelle an, dass keine aktuelleren Daten identifiziert werden konnten.

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

#### ***Zu Schritt 3***

Bei der Anteilsberechnung für die Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus greift der pU erneut auf Angaben aus dem Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr

2016 [40] zurück. In der zugehörigen Bewertung [42] wurde angemerkt, dass in der zugrunde liegenden Auswertung für 15,3 % der betrachteten Patientinnen keine Angabe zum Rezeptorstatus vorliegt. Außerdem bezieht sich der Anteil von 64,5 % lediglich auf metastasierten und nicht auf lokal fortgeschrittenen Brustkrebs. Aus diesen Gründen ist auch hier von Unsicherheit auszugehen.

Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass der pU Anteile aus weiteren Quellen nennt [10,46,48], die vom in der Berechnung angesetzten Wert abweichen. Es ist jedoch unklar, inwieweit die Ergebnisse der verschiedenen Patientenkollektive auf die Gesamtheit der Patientinnen in der GKV mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs übertragbar sind.

#### ***Zu Schritt 4***

Die Einteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus übernimmt der pU erneut aus dem Dossier zu Palbociclib aus dem Jahr 2016 [40]. Wie bereits in der entsprechenden Bewertung angemerkt [42], kann der Anteil der postmenopausalen Patientinnen überschätzt sein, da ein geringeres als das durchschnittliche Alter für den Beginn der Menopause angenommen wurde. Da ein späterer Eintritt in die Menopause vom pU als Risikofaktor für den Brustkrebs angeführt wird [49], könnte die Menopause bei Frauen mit Brustkrebs später einsetzen als bei Frauen allgemein. Dies würde zu einer weiteren Überschätzung des Anteils der postmenopausalen Patientinnen (respektive einer Unterschätzung des Anteils prä- und perimenopausaler Patientinnen) durch den pU führen.

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

#### ***Zu den Schritten 5 bis 8***

In den Schritten 5 bis 8 berücksichtigt der pU verschiedene Anteilswerte, die sich laut pU auf die Anwendung endokriner Therapien in der Versorgungsrealität beziehen. Dabei geht er implizit davon aus, dass nur der Anteil der Patientinnen für eine Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer infrage kommt, der im aktuellen Versorgungsgeschehen (auf Grundlage von Registerdaten für den Zeitraum 2014 bis 2017 [10] bzw. 2007 bis 2015 [46]) eine endokrine Behandlung mit Aromatasehemmern erhält. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist die Anzahl der Patientinnen relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib infrage kommen. Dies umfasst sämtliche Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib entweder als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten können [5]. Die Schritte 5 bis 8 der Berechnung des pU führen daher zu einer deutlichen Unterschätzung der Zielpopulation. Sie stellen eine weitere Eingrenzung der Zielpopulation dar, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet ergibt. Zudem sind auf die methodischen Schwächen der Berechnungen in Schritt 5 bis 8 hinzuweisen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

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

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4.4 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

- Für postmenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
  - Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.
- Für prä- und perimenopausale Frauen, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird (Fragestellung A2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
  - Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.
- Für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
  - eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit
    - Tamoxifen oder
    - Anastrozol oder
    - Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
    - Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
    - Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
    - Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist.

- Für prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
  - eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Der pU stellt für die verschiedenen Patientengruppen Kosten von Wirkstoffen dar, die über die vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgezählten zugelassenen Wirkstoffe hinausgehen. Dies betrifft folgende Wirkstoffe bei den verschiedenen Fragestellungen:

- A1: Everolimus, Palbociclib und Ribociclib
- A2: Everolimus, Fulvestrant und Palbociclib
- B1: Palbociclib
- B2: Everolimus, Fulvestrant und Palbociclib

Diese werden in der folgenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Der pU macht mit Bezug auf Fragestellung B2 keine Angaben zu den Kosten der ebenfalls vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgezählten Wirkstoffe Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat.

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

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4-6,50-55].

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

Für Fulvestrant berechnet der pU lediglich die Behandlungsdauer für das 1. Jahr der Behandlung (13 Behandlungstage). In den Folgejahren beträgt die Behandlungsdauer 12 Behandlungstage [54].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4-6,50-55].

Für Fulvestrant setzt der pU einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 6500 mg an. Dies stellt den Verbrauch im ersten Behandlungsjahr dar. Für die Folgejahre reduziert sich der Verbrauch aufgrund der niedrigeren Zahl an Behandlungstagen auf 6000 mg pro Jahr [54].

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnung nicht die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne von 20 bis 40 mg täglich und geht stattdessen von 20 mg täglich aus, da diese Dosis laut Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [52].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

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

Für Fulvestrant berücksichtigt der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er begründet dieses Vorgehen mit früheren Beschlüssen des G-BA zu Ribociclib und Palbociclib [56,57].

Damit vernachlässigt der pU die Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen, wie zum Beispiel die Überwachung des Blutbildes bei Abemaciclib [5] oder bei Tamoxifen [52].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Der pU ermittelt für Abemaciclib Arzneimittelkosten pro Patientin in Höhe von 41 008,92 €. Diese Angabe ist plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Exemestan, und Goserelin sind plausibel.

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

Die Angabe des pU zu den jährlichen Arzneimittelkosten für Fulvestrant ist rechnerisch nicht nachvollziehbar und stellt nach eigenen Berechnungen eine Überschätzung dar.

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

Für Leuprorelin gibt der pU als Arzneimittelkosten lediglich den Preis für 1 Packung an. Da der Verbrauch bei 2 Packungen pro Jahr liegt, stellt dies eine Unterschätzung dar.

Für Tamoxifen gibt der pU Arzneimittelkosten für die laut Fachinformation [52] in der Regel ausreichend wirksame Dosis von 20 mg an. Die Angabe ist für diese Dosis plausibel.

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

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Dies begründet der pU mit Unsicherheiten bezüglich der Patientenpräferenzen in der Praxis und den zukünftigen Versorgungsanteilen der unterschiedlichen CDK4/6-Inhibitoren und der Kombinationspartner für Abemaciclib.

Der pU rechnet nicht mit einem grundsätzlichen Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen, da diese für Abemaciclib und Aromatasehemmer lediglich in Überempfindlichkeitsreaktionen gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile bestünden. Dafür stützt er sich auf die Fachinformationen von Abemaciclib und dem Aromatasehemmer Anastrozol [4,5].

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation stellen eine Unterschätzung sowohl der Ober- als auch der Untergrenze der einzelnen Fragestellungen dar. Dies liegt insbesondere an der Eingrenzung auf den Anteil der Patientinnen, die im aktuellen Versorgungsgeschehen eine endokrine Behandlung mit Aromatasehemmern in Erst- oder Zweitlinie erhalten (Schritt 5 bis 8). Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist die Anzahl der Patientinnen relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib infrage kommen. Dies umfasst sämtliche Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib entweder als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten können [5].

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Abemaciclib, Exemestan, Goserelin und für die laut Fachinformation [52] in der Regel ausreichend wirksame Dosis von Tamoxifen sind plausibel. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Anastrozol und Letrozol stellen eine Überschätzung dar. Der pU überschätzt ferner die Arzneimittelkosten für Fulvestrant. Die Arzneimittelkosten für Everolimus und Leuprorelin sind unterschätzt.

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit vernachlässigt der pU die Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen, wie zum Beispiel die Überwachung des Blutbildes bei Abemaciclib [5] oder bei Tamoxifen [52].

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie

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

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.



Tabelle 21: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – 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	<b>Anastrozol</b> oder <b>Letrozol</b> oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Hinweis auf einen geringeren Nutzen <sup>c</sup>
A2 <sup>d</sup>	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1 <sup>d</sup>	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>oder</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>oder</li> <li>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung<sup>e</sup>,</li> <li>oder</li> <li>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung,</li> <li>oder</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
B2 <sup>d</sup>	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung <sup>f</sup> .	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

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

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (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: In der relevanten Studie waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>d: Der pU wählt zu diesen Fragestellungen nicht explizit eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus.</p> <p>e: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>f: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
---

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

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen Abemaciclib als initiale endokrine Therapie eingesetzt wird, davon		Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation stellen eine Unterschätzung sowohl der Ober- als auch der Untergrenze der einzelnen Fragestellungen dar. Dies liegt insbesondere an der Eingrenzung auf den Anteil der Patientinnen, die im aktuellen Versorgungsgeschehen eine endokrine Behandlung mit Aromatasehemmern in Erst- oder Zweitlinie erhalten (Schritt 5 bis 8). Für die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung ist die Anzahl der Patientinnen relevant, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Abemaciclib infrage kommen. Dies umfasst sämtliche Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib entweder als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten können [5].
	postmenopausale Frauen (Fragestellung A1)	1118–5110	
	prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung A2)	78–356	
	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, davon		
	postmenopausale Frauen (Fragestellung B1)	296–1679	
	prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung B2)	49–278	
<p>a: Angabe des pU  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2;  HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin in €	Kommentar
Abemaciclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	41 008,92	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Abemaciclib, Exemestan, Goserelin und für die laut Fachinformation [52] in der Regel ausreichend wirksame Dosis von Tamoxifen sind plausibel. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Anastrozol und Letrozol stellen eine Überschätzung dar. Der pU überschätzt die Arzneimittelkosten für Fulvestrant. Die Arzneimittelkosten für Everolimus und Leuprorelin sind unterschätzt. Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit vernachlässigt der pU die Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen, wie zum Beispiel die Überwachung des Blutbildes bei Abemaciclib [5] oder bei Tamoxifen [52].
+ Aromatasehemmer			
Anastrozol		303,38	
Letrozol		289,05	
Exemestan		418,08	
+ LHRH-Agonist			
Goserelin <sup>b</sup>		2235,96	
Leuprorelin <sup>b</sup>	879,51		
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Anastrozol	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Fragestellung A1)	303,38	
Letrozol		289,05	
Fulvestrant		12 278,10	
Tamoxifen		71,10	
Tamoxifen	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Fragestellung A2)	71,10	
+ LHRH-Agonist			
Goserelin		2235,96	
Leuprorelin	879,51		
eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1)		
Tamoxifen		71,10	
Anastrozol		303,38	
Fulvestrant		12 278,10	
Letrozol		289,05	
Exemestan		418,08	
Everolimus + Exemestan		53 738,75 + 418,08	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung mit:	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2)		(siehe oben)
Tamoxifen		71,10	
Letrozol		289,05	
Exemestan		418,08	
Megestrolacetat		keine Angabe	
Medroxy-progesteronacetat		keine Angabe	
+ LHRH-Agonist			
Goserelin		2235,96	
Leuprorelin		879,51	
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.  b: ausschließlich bei prä- und perimenopausalen Frauen, da bei ihnen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden sollte [5].  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2;  HR: Hormonrezeptor; LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

##### ***Dosierung und Art der Anwendung***

*Die Behandlung mit Verzenios sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.*

##### ***Dosierung***

*Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Für das in Kombination verwendete endokrine Arzneimittel beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlung der entsprechenden FI.*

*Die Einnahme von Verzenios sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.*

*Wenn die Patientin sich übergibt oder eine Dosis Verzenios auslöst, sollte sie angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.*

### Dosisanpassungen

*Bestimmte NW können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen.*

*Zu Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten, bei Diarrhö und bei Anstieg der Aminotransferasen bzw. der entsprechenden Überwachung siehe FI.*

### Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren

*Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Abemaciclib-Dosis auf 100 mg zweimal täglich zu reduzieren (zu weiteren Angaben siehe FI).*

### **Besondere Patientengruppen**

#### Ältere Patientinnen

*Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.*

#### Eingeschränkte Nierenfunktion und Leberfunktion

*Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion wie auch bei Patientinnen mit leichter (Child Pugh A) oder mittelschwerer Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion erforderlich (zu weiteren Angaben siehe FI).*

#### Kinder und Jugendliche

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abemaciclib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

#### Art der Anwendung

*Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.*

*Die Einnahme darf mit oder ohne Nahrungsmittel erfolgen. Es sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden.*

*Die Patientinnen sollten ihre Tabletten jeden Tag möglichst zu denselben Uhrzeiten einnehmen.*

*Die Tablette ist als Ganzes zu schlucken (die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht gekaut, zerbrochen oder geteilt werden).*

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- Neutropenie
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Venöse Thromboembolie
- Erhöhte Aminotransferasen
- Diarrhö
- Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

*Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib vermieden werden.*

- Viszerale Krise

*Es gibt keine Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abemaciclib bei Patientinnen mit viszeraler Krise.*

- Lactose

- Natrium

*(Zu weiteren Angaben siehe FI)*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### **Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib**

*Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.*

*- CYP3A4-Inhibitoren*

*- CYP3A4-Induktoren*

### ***Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel***

*- Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind*

### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

#### *Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen*

*Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens drei Wochen nach Abschluss der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (z. B. doppelte Barrieremethoden) anwenden.*

#### *Schwangerschaft*

*Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Der Einsatz von Verzenios in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen.*

#### *Stillzeit*

*Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neugeborene oder Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollen während der Behandlung mit Abemaciclib nicht stillen.*

#### *Fertilität*

*Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte.*

### ***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

*Verzenios hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen. Patientinnen sollten angewiesen werden, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Verzenios Fatigue oder Schwindel auftreten.*



## ***Nebenwirkungen***

### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

*Die am häufigsten berichteten NW sind Diarrhö, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und verminderter Appetit.*

### ***Beschreibung ausgewählter NW***

#### ***Neutropenie***

*Neutropenie wurde sehr häufig berichtet (45,1%) und eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2% der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen.*

#### ***Diarrhö***

*Diarrhö war die am häufigsten berichtete NW. Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.*

#### ***Erhöhte Aminotransferasen***

*Bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, wurden sehr häufig Alanin-Aminotransferase (ALT)- und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Erhöhungen berichtet (15,1% bzw. 14,2%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1% und 4,2% der Patientinnen berichtet.*

#### ***Kreatinin***

*Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib bei 98,3% der Patientinnen (basierend auf Laborbefunden) zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte, bei 1,9% Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-73. Köln: IQWiG; 2019.
4. AstraZeneca. Arimidex 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Lilly. Verzenio 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Novartis Pharma. Femara 2,5 mg: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
9. Eli Lilly. A study of abemaciclib (LY2835219) in participants with breast cancer (MONARCH plus): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 05.11.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566>
10. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors: data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42-51.
11. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R et al. Mammakarzinom der Frau; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 01.2018 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@_@view/html/index.html).

12. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Version 4.0; 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL [online]. 2017 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
13. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142(3): 603-609.
14. Schell N, Wetzel M. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study: Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH; Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie. 2018.
15. Adunlin G, Cyrus JW, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154(3): 591-608.
16. Barnes AJ, Robert N, Bradley CJ. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology* 2014; 23(2): 158-164.
17. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1101-1110.
18. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1987-1992.
19. Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating tumor characteristics to the American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. *Oncologist* 2017; 22(11): 1292-1300.
20. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A et al. PFS/TTP as a potential surrogate for OS in HR+, HER2– MBC. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5): mdx365.025.
21. Kaklamani VG. Clinical implications of the progression-free survival endpoint for treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Oncologist* 2016; 21(8): 922-930.
22. Kundu MG, Acharyya S. Surrogacy of progression free survival for overall survival in metastatic breast cancer studies: meta-analyses of published studies. *Contemp Clin Trials* 2017; 53: 20-28.
23. Liu L, Chen F, Zhao J, Yu H. Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: literature-based analysis of 24 randomized trials. *Bull Cancer* 2016; 103(4): 336-344.

24. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology* 2009; 18(12): 1273-1280.
25. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 154-160.
26. Petrelli F, Barni S. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med Oncol* 2014; 31(1): 776.
27. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, Van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2009; 3(3): 164-173.
28. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 46.
29. Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nonsteroidal aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative locoregionally recurrent or metastatic breast cancer with no prior systemic therapy in this disease setting: study I3Y-MC-JPBM; statistical analysis plan; version 5 [unveröffentlicht]. 2017.
30. Eli Lilly. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nonsteroidal aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 inhibitor, or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative locoregionally recurrent or metastatic breast cancer with no prior systemic therapy in this disease setting: study I3Y-MC-JPBM; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
31. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 27.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Medac. Capecitabin medac 150/300/500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 27.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Addendum zum Auftrag A16-74; Auftrag A17-15 [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 06.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 508). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-15\\_Palbociclib\\_Addendum-zum-Auftrag-A16-74\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-15_Palbociclib_Addendum-zum-Auftrag-A16-74_V1-0.pdf).
34. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.

35. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
36. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, Te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol 1996; 14(10): 2756-2768.
37. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-33\\_Bosutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
39. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2\\_cid298?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile).
40. Pfizer Pharma. Palbociclib (IBRANCE): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 22.11.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/#tab/dossier>.
41. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J et al. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck: Schmidt-Römhild; 2014. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 10). URL: [http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2014\\_web.pdf](http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf).
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74 [online]. 23.02.2017 [Zugriff: 19.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 491). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-74\\_Palbociclib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
43. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2009 [online]. 04.2012 [Zugriff: 24.08.2018]. URL: [http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2009.pdf](http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf).
44. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. 2018 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\\_deutsch/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2018.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf).

45. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH et al. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28(1): 16-33.
46. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
47. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: Juni [online]. 2018 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2018\\_q1/GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q1-2018\\_300dpi\\_2018-06-29.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2018_q1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2018_300dpi_2018-06-29.pdf).
48. Novartis Pharma. Ribociclib (Kisqali): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/311/>.
49. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48(3): 605-613.
50. Astra Zeneca. Fachinformation Zoladex 3,6 mg. 04.2015.
51. Pfizer Pharma. Fachinformation Aromasin 25 mg überzogene Tabletten. 12.2017.
52. Ratiopharm. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm 20 mg Tabletten. 06.2017.
53. Takeda. Fachinformation Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. 04.2017.
54. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 16.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
55. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 16.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Palbociclib [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf).
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ribociclib [online]. 16.03.2018 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-307\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf).

**Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung A1)**

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 15$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
<b>MONARCH 3</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	323 (98,8)	152 (94,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	193 (59,0)	28 (17,4)
Neutropenie	143 (43,7)	3 (1,9)
Anaemie	103 (31,5)	13 (8,1)
Leukopenie	72 (22,0)	4 (2,5)
Augenerkrankungen	57 (17,4)	5 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	295 (90,2)	98 (60,9)
Diarrhoe	269 (82,3)	52 (32,3)
Uebelkeit	135 (41,3)	33 (20,5)
Abdominalschmerz	102 (31,2)	21 (13,0)
Erbrechen	99 (30,3)	21 (13,0)
Obstipation	57 (17,4)	23 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	196 (59,9)	82 (50,9)
Ermuedung	135 (41,3)	54 (33,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	147 (45,0)	55 (34,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	50 (15,3)	16 (9,9)
Untersuchungen	131 (40,1)	33 (20,5)
Kreatinin im Blut erhoehrt	67 (20,5)	7 (4,3)
Alaninaminotransferase erhoehrt	57 (17,4)	12 (7,5)
Aspartataminotransferase erhoehrt	55 (16,8)	12 (7,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	139 (42,5)	33 (20,5)
Appetit vermindert	86 (26,3)	17 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	156 (47,7)	86 (53,4)
Arthralgie	57 (17,4)	33 (20,5)
Rueckenschmerzen	52 (15,9)	26 (16,1)
Erkrankungen des Nervensystems	144 (44,0)	58 (36,0)
Kopfschmerz	65 (19,9)	26 (16,1)
Psychiatrische Erkrankungen	51 (15,6)	27 (16,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	118 (36,1)	36 (22,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 15$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	180 (55,0)	50 (31,1)
Alopezie	90 (27,5)	18 (11,2)
Ausschlag	50 (15,3)	8 (5,0)
Gefaesserkrankungen	90 (27,5)	40 (24,8)
Hitzewallung	33 (10,1)	28 (17,4)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		



Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq$  10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
<b>MONARCH 3</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	102 (31,2)	27 (16,8)
Herzerkrankungen	10 (3,1)	3 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (4,9)	5 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (8,6)	5 (3,1)
Lungeninfektion	13 (4,0)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,1)	2 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (3,1)	3 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (3,4)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen	12 (3,7)	1 (0,6)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

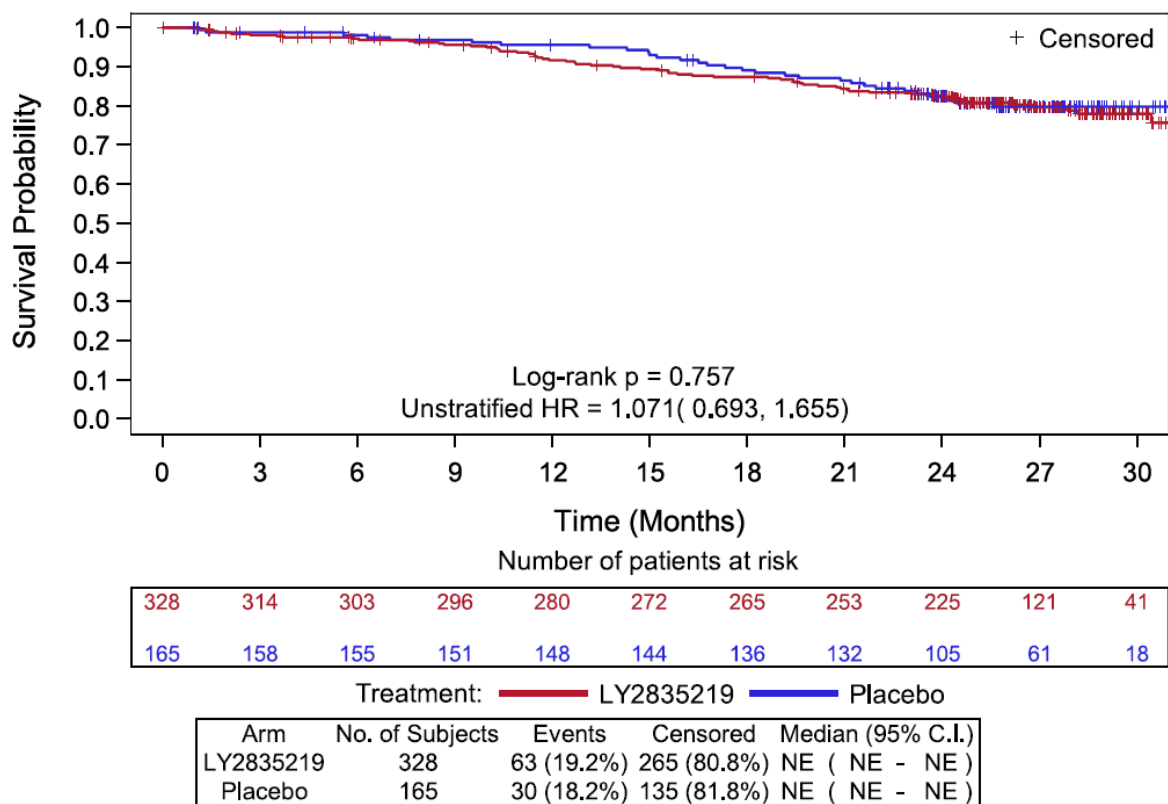
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (in der SOC oder im PT  $\geq 10$  Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung A1)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>MONARCH 3</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>	202 (61,8)	42 (26,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	103 (31,5) <sup>b</sup>	5 (3,1) <sup>b</sup>
Neutropenie	78 (23,9)	2 (1,2)
Anaemie	23 (7,0)	2 (1,2)
Leukopenie	28 (8,6)	1 (0,6)
Thrombozytopenie	10 (3,1)	1 (0,6)
Lymphopenie	10 (3,1)	0
Herzerkrankungen	10 (3,1) <sup>b</sup>	3 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	52 (15,9)	9 (5,6)
Diarrhoe	31 (9,5)	2 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (3,4)	5 (3,1) <sup>b</sup>
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	27 (8,3) <sup>b</sup>	5 (3,1) <sup>b</sup>
Lungeninfektion	13 (4,0)	0
Untersuchungen	39 (11,9) <sup>b</sup>	8 (5,0) <sup>b</sup>
Alaninaminotransferase erhoekt	21 (6,4)	3 (1,9)
Aspartataminotransferase erhoekt	12 (3,7)	2 (1,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoekt	10 (3,1)	3 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	32 (9,8) <sup>b</sup>	5 (3,1)
Hypokaliaemie	12 (3,7)	0
Erkrankungen des Nervensystems	14 (4,3) <sup>b</sup>	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,1) <sup>b</sup>	2 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (3,4) <sup>b</sup>	2 (1,2)
Gefaesserkrankungen	24 (7,3) <sup>b</sup>	2 (1,2) <sup>b</sup>
Hypertonie	11 (3,4)	1 (0,6)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC-und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.		
b: eigene Berechnung		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs, (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung A1)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
<b>MONARCH 3</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs<sup>b</sup></b>	80 (24,5)	6 (3,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (4,9) <sup>c</sup>	0
Neutropenie	9 (2,8)	0
Untersuchungen	15 (4,6)	0
Alaninaminotransferase erhoht	7 (2,1)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (3,7)	0
Diarrhoe	6 (1,8)	0
Uebelkeit	5 (1,5)	0
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	9 (2,8)	0
Lungeninfektion	7 (2,1)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	7 (2,1) <sup>c</sup>	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,5)	0 <sup>c</sup>
chronische Nierenerkrankung	4 (1,2)	0
Gefaesserkrankungen	4 (1,2)	0
Embolie	4 (1,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3)	2 (1,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,3)	2 (1,2) <sup>c</sup>
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Abbruch eines oder beider Medikamente		
c: eigene Berechnung		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

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

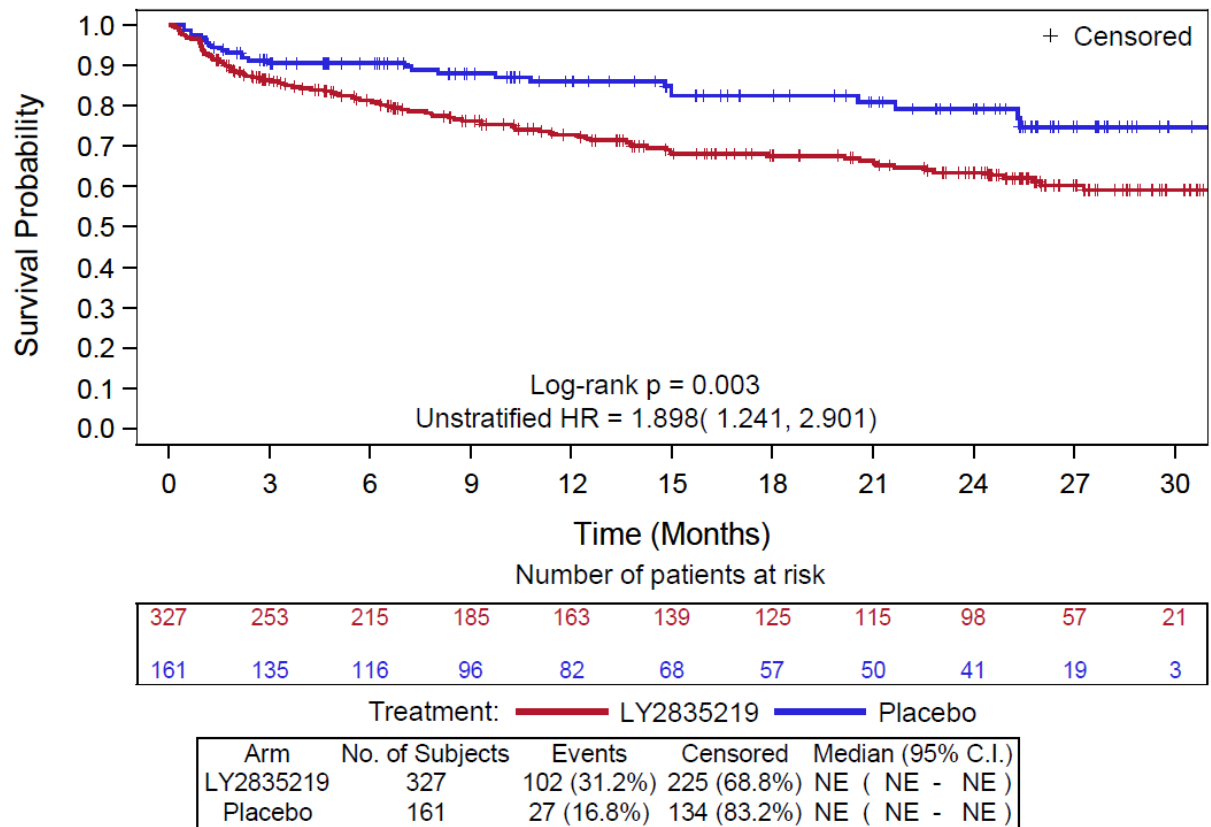


LY2835219: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol

Placebo: Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben. Studie MONARCH 3.

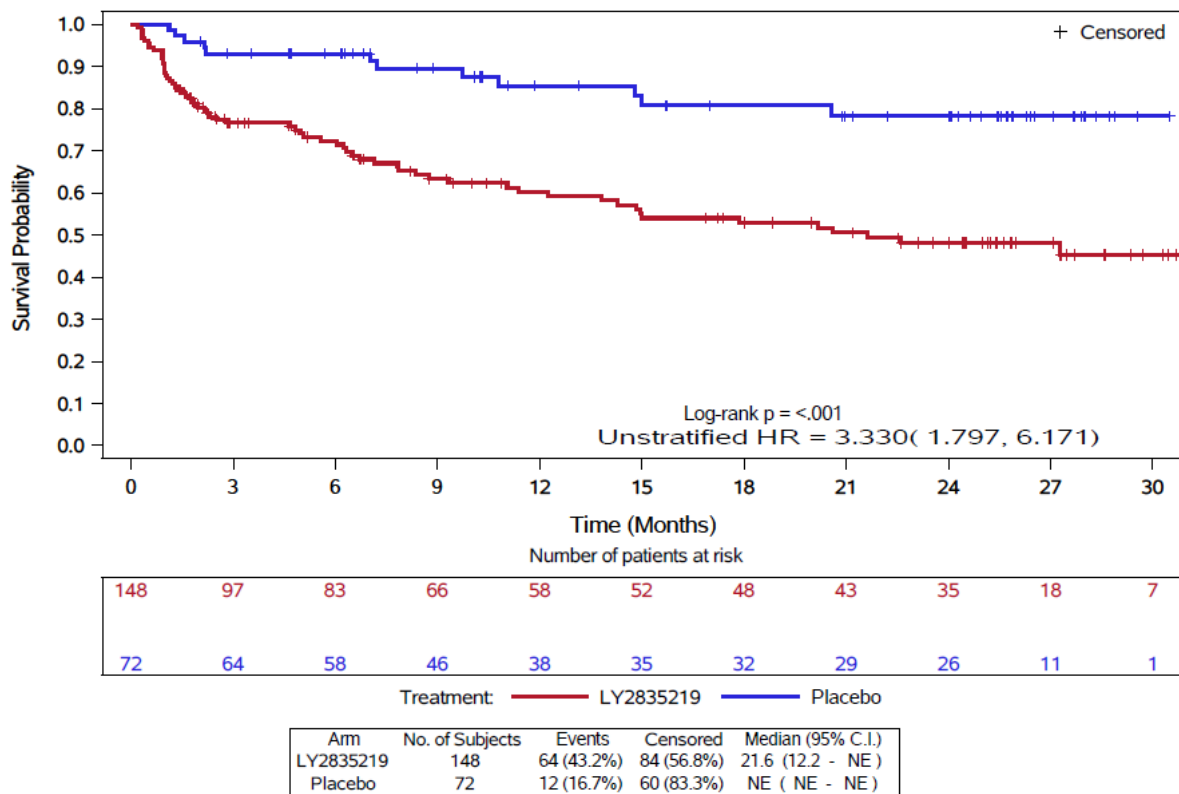
Gesamtpopulation



LY2835219: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol

Placebo: Placebo + Anastrozol oder Letrozol

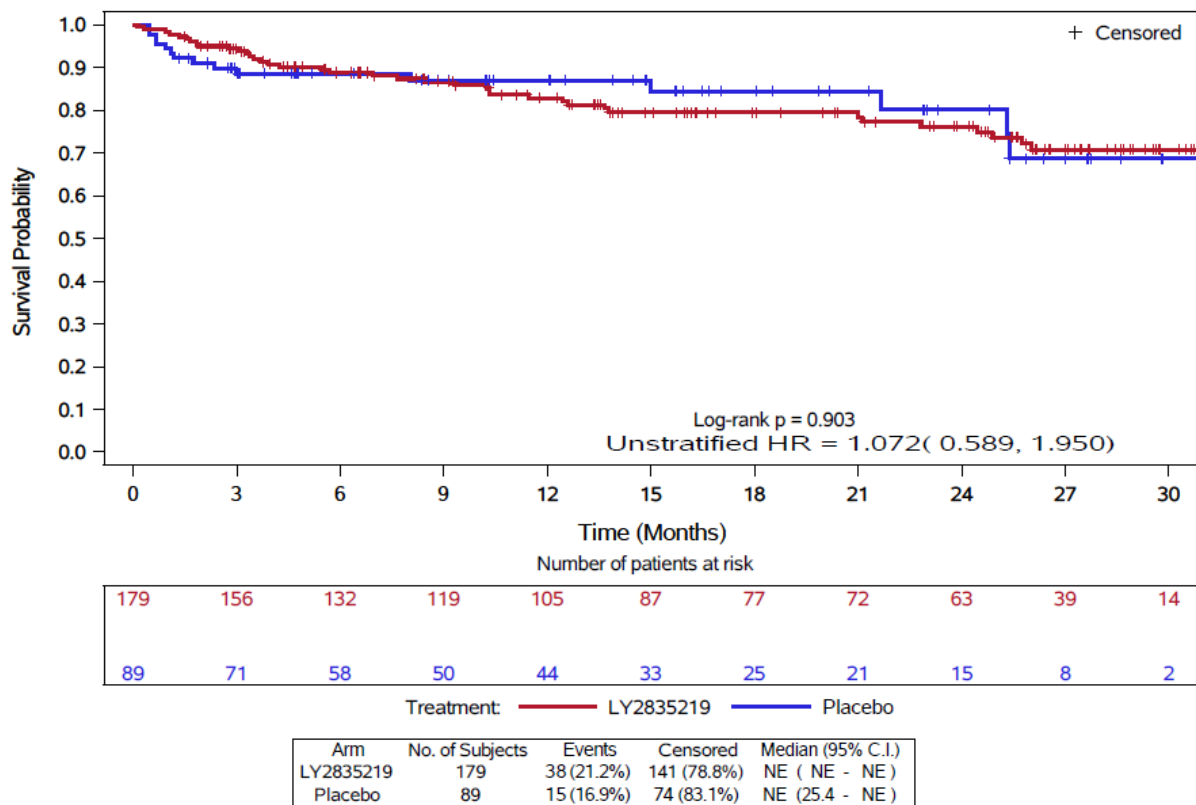
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 3. Gesamtpopulation



LY2835219: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol

Placebo: Placebo + Anastrozol oder Letrozol

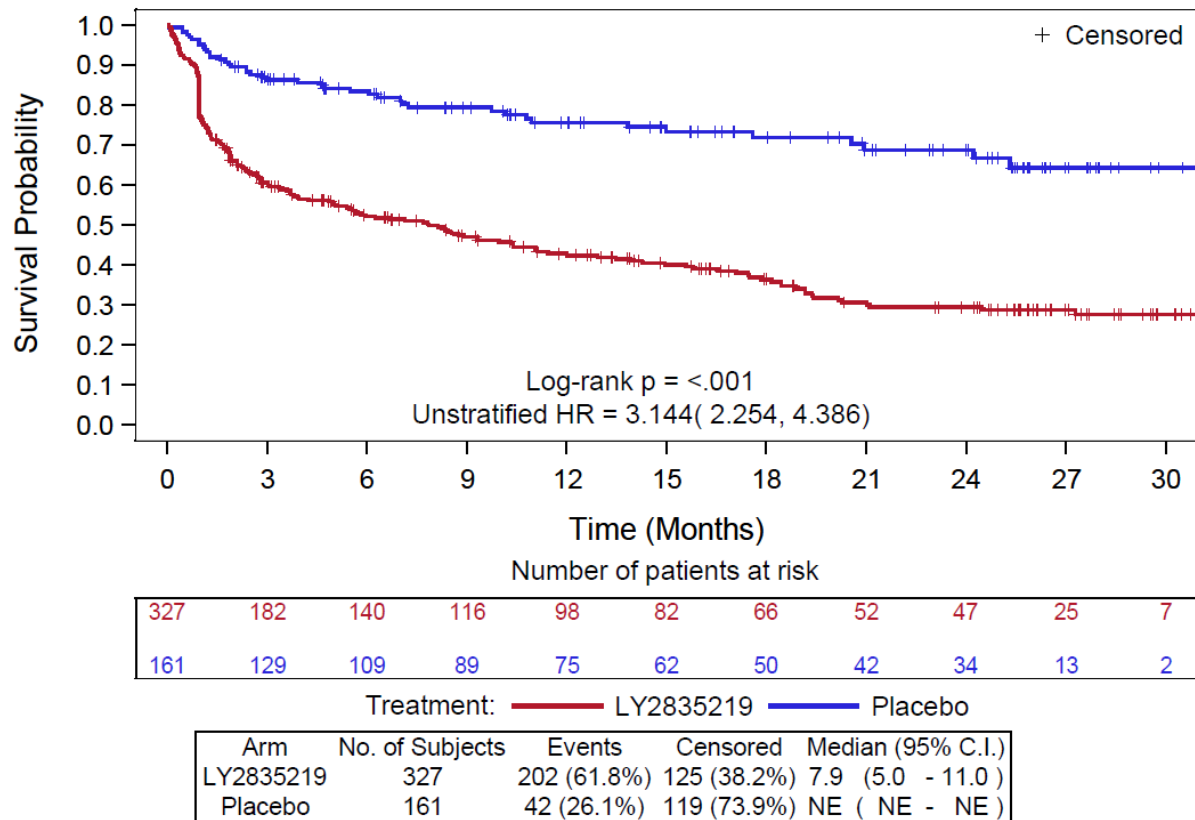
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 3. Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren



LY2835219: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol

Placebo: Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUEs. Studie MONARCH 3. Frauen im Alter von < 65 Jahren

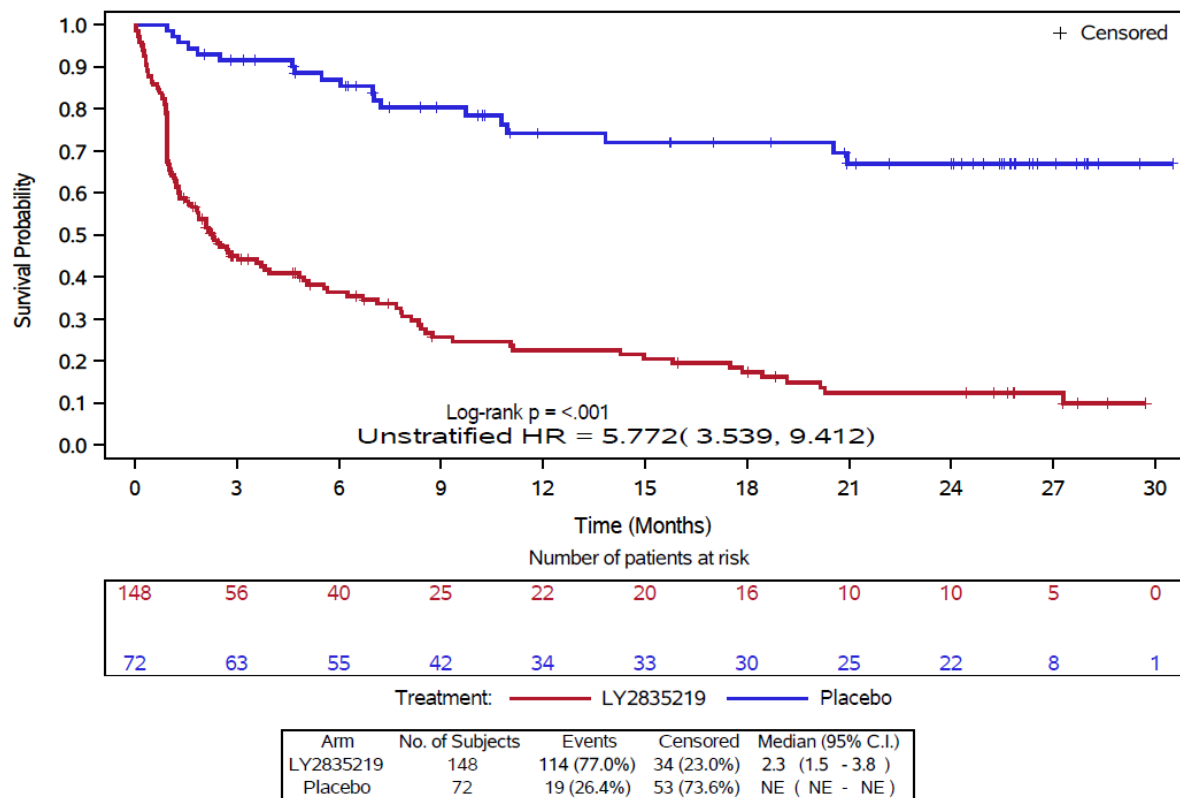


LY2835219: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol

Placebo: Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Studie MONARCH 3. Gesamtpopulation

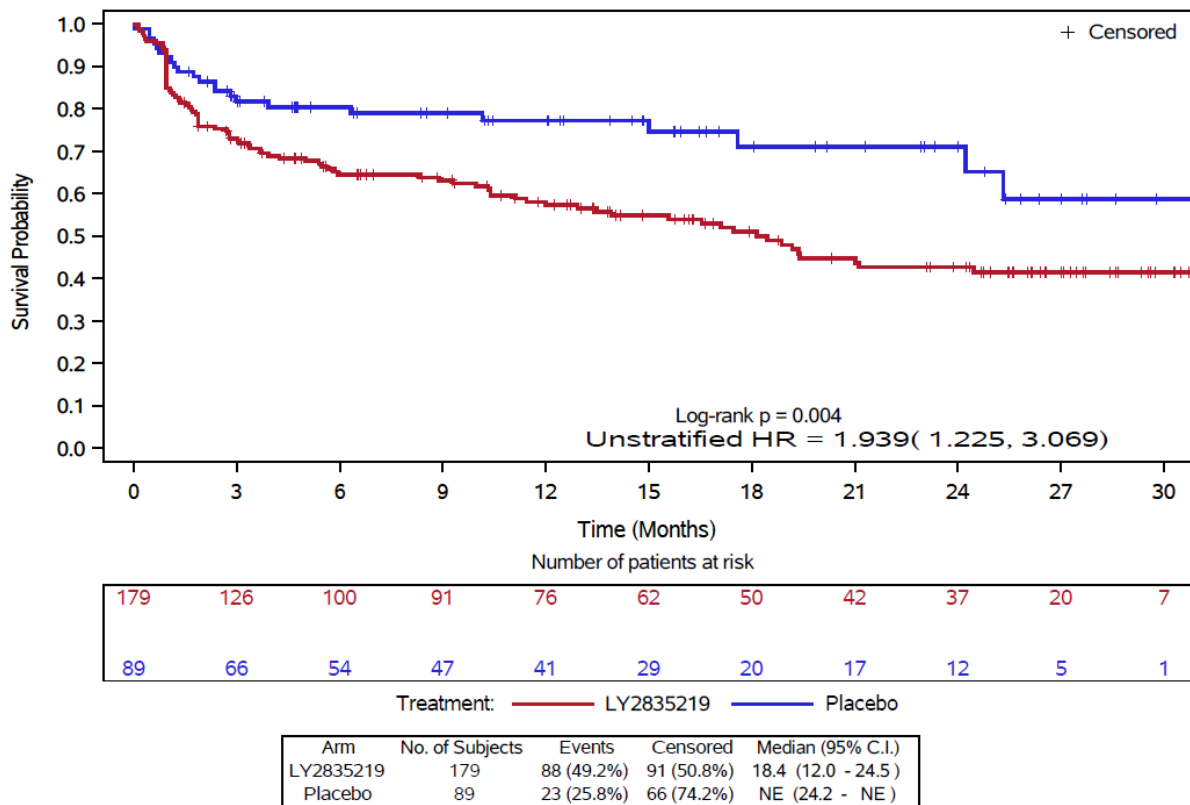




LY2835219: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol

Placebo: Placebo + Anastrozol oder Letrozol

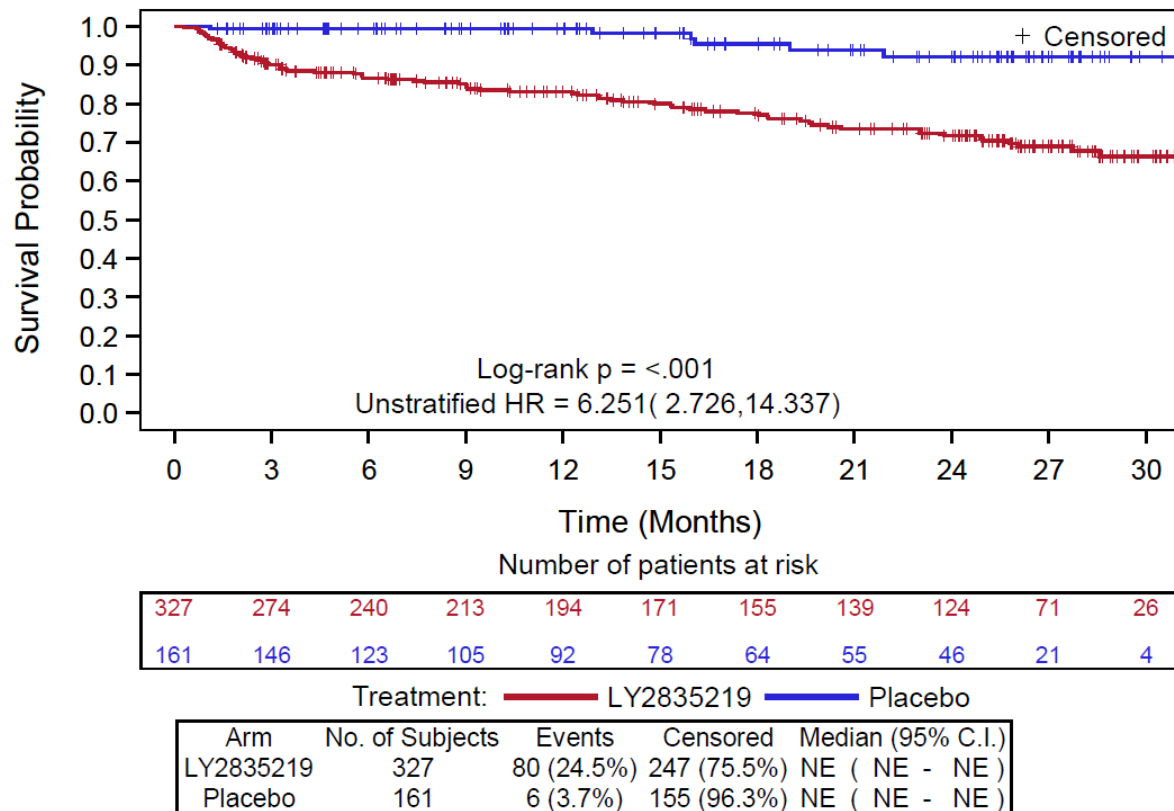
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Studie MONARCH 3. Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren



LY2835219: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol

Placebo: Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Studie MONARCH 3. Frauen im Alter von  $< 65$  Jahren



LY2835219: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol

Placebo: Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt Abbruch wegen UEs.  
Studie MONARCH 3. Gesamtpopulation