

IQWiG-Berichte – Nr. 756

**Abemaciclib
(Mammakarzinom;
Kombination mit
Fulvestrant) –**

Addendum zum Auftrag A18-73

Addendum

Auftrag: A19-25
Version: 1.0
Stand: 11.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Addendum zum Auftrag A18-73

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.03.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-25

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Matthias Maiworm
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02107703

Keywords: Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02107703

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Beschreibung der vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen	2
2.2 Auswirkung der Startdosis 200 mg Abemaciclib auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse	4
2.3 Postmenopausale Frauen	5
2.3.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA	5
2.3.2 Betrachtete patientenrelevante Endpunkte	6
2.3.3 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse	7
2.3.4 Ergebnisse.....	9
2.3.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	14
2.3.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse für postmenopausale Patientinnen	17
2.4 Prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	17
2.5 Zusammenfassung	18
3 Literatur	20
Anhang A – Weitere Informationen zu postmenopausalen Patientinnen	21
A.1 – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand.....	21
A.2 – Grafische Darstellung zu den in dem Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....	22
A.3 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	33
Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studienergebnisse für prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	7
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen).....	8
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen).....	10
Tabelle 4: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen).....	15
Tabelle 5: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 6: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen).....	21
Tabelle 7: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen).....	33
Tabelle 8: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen).....	34
Tabelle 9: Abbruch eines oder beider Medikamente wegen UEs, (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)	34
Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)	35
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen).....	36
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)	38
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	39
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	40

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen	22
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, Alter < 65 Jahre	23
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, Alter ≥ 65 Jahre.....	24
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, viszerale Metastasen	25
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, nur Knochenmetastasen	26
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, andere Metastasen.....	27
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen.....	28
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, mit endokriner Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium...	29
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, ohne endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium..	30
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen.....	31
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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 Dimension 5 Level
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mBPI-SF	modified Brief Pain Inventory-Short Form
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.03.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-73 (Abemaciclib [Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant hat der pU die randomisierte kontrollierte Studie MONARCH 2 eingeschlossen, in der die Kombination aus Abemaciclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant direkt verglichen wird [2]. Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA resultierten in der Dossierbewertung insgesamt 4 Fragestellungen. Für 2 dieser Fragestellungen (A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie und B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) wurden in der Dossierbewertung jeweils Teilpopulationen dieser Studie betrachtet [1].

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA weitere Auswertungen der Studie MONARCH 2 und hat das IQWiG deswegen mit einer Bewertung folgender Aspekte beauftragt:

- Auswertung der Studienergebnisse für die Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen ohne Aufteilung nach Therapielinie (initiale endokrine Therapie vs. nach vorangegangener endokriner Therapie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium) entsprechend einer Zusammenfassung der Patientengruppen A1 und B1
- Auswertung der Studienergebnisse für die Teilpopulation der prä- und perimenopausalen Patientinnen, die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium erhalten haben (entsprechend der Patientengruppe B2)
- Bewertung der vom pU mit der Stellungnahme [3] nachgereichten Ereigniszeitanalysen für die Messinstrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23), visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) und modified Brief Pain Inventory-Short Form (mBPI-SF)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Berichtsstruktur des vorliegenden Addendums

Im Folgenden werden die einzelnen vom G-BA beauftragten Punkte bearbeitet. Sie teilen sich wie folgt auf:

- In Abschnitt 2.1 erfolgt eine Beschreibung der vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen.
- In Abschnitt 2.3 erfolgt eine Auswertung der Studienergebnisse bei gemeinsamer Betrachtung der postmenopausalen Patientinnen (ohne Aufteilung nach Erst- und Zweit- / Folgelinie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium).
- In Abschnitt 2.4 erfolgt eine Auswertung der Studienergebnisse zu prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Darüber hinaus wird im vorliegenden Addendum vor dem Hintergrund des Auftrags auf die Frage der Auswirkung der Startdosis 200 mg von Abemaciclib, die ein Teil der Patientinnen in der Studie MONARCH 2 erhalten hatte, auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu postmenopausalen Patientinnen und prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, eingegangen (siehe Abschnitt 2.2).

2.1 Beschreibung der vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen

Ausgangssituation im Dossier

Der pU hat für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (abgebildet über die entsprechenden Skalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in Modul 4 B [2] Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung oder Tod jeglicher Ursache vorgelegt. Die Fragebogen wurden während der Behandlung regelmäßig erhoben und 1-malig 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.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D-5L) hat der pU ebenfalls Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung vorgelegt [2]. Analog zu den EORTC-Fragebogen hat der pU Todesfälle als Ereignis (Verschlechterung) und eine Verbesserung, die nach Therapieende auftritt, nicht als Verbesserung gewertet. Als eine Minimal important Difference (MID) hat der pU eine Änderung von ≥ 7 Punkten verwendet und zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dargestellt.

Für den Endpunkt Schmerz hat der pU ebenfalls Ereigniszeitanalysen für die Zeit von Randomisierung bis zur (1.) Verschlechterung vorgelegt. Als Responsekriterium hat der pU einen Anstieg von ≥ 2 Punkten im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn in der Skala

„schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF, einen Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [4] sowie Tod jeglicher Ursache gewertet.

Die Ereigniszeitanalysen für die o. g. Endpunkte wurden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen. Für alle Endpunkte gilt, dass das Ereignis Tod bereits im Endpunkt Gesamtüberleben erfasst wurde und nicht erneut in eine Auswertung eingehen sollte, da dadurch eine unabhängige Betrachtung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht möglich ist. Für die Analysen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erfasst über die EORTC-Fragebogen) trifft darüber hinaus zu, dass die Begründung des pU, wonach der pU eine Verbesserung der Symptomatik 30 Tage nach Behandlungsende nicht wertet, nicht adäquat ist. Wenn nach dem Ende der Behandlung eine Verbesserung eintritt, die eine Zuordnung der Patientin als Patientin mit einer dauerhaften Verschlechterung nicht mehr zulässt, sollte dies auch dementsprechend ausgewertet werden. Aus den vorliegenden Informationen ließ sich weder der Einfluss der Todesereignisse noch der Einfluss der Regelung des pU zur Nichtberücksichtigung der Verbesserung nach dem Therapieende einschätzen. Für die vom pU für den Endpunkt Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D-5L) verwendeten MIDs traf unabhängig von der beschriebenen Problematik der Operationalisierung zu, dass deren Validität nicht gezeigt ist. Der pU bezieht sich diesbezüglich auf die Arbeit von Pickard 2007 [5]. Diese ist jedoch nicht geeignet, die Validität der MIDs zu zeigen [6].

Für die Nutzenbewertung der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden daher die in der Studie ursprünglich geplanten Analysen auf Basis gemischter Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen.

Vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für den Endpunkt Schmerz [mBPI-SF]), zum Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D-5L) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23) nach [3]. Entsprechend der Kritik in der Dossierbewertung berücksichtigt er den Tod nicht als Ereignis. Für die EORTC-Fragebogen und VAS des EQ-5D-5L stuft er zudem die Verbesserung der Patientinnen in dem jeweiligen Instrument bzw. der jeweiligen Skala in der Beobachtungsphase nach dem Therapieabbruch als Verbesserung ein.

Der pU legt neue Analysen für alle postmenopausale Patientinnen (entspricht einer gemeinsamen Betrachtung der Patientinnen der Fragestellung A1 und B1 des G-BA) und alle prä- und perimenopausalen Patientinnen der Studie MONARCH 2 (entspricht einer gemeinsamen Betrachtung der Patientinnen der Fragestellung A2 und B2 des G-BA) vor. Diese werden auftragsgemäß für alle postmenopausalen Patientinnen bewertet. Für prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2), legt der pU keine separaten neuen Auswertungen vor.

Für die vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS) vorgelegten Auswertungen gilt jedoch, wie bereits in der Dossierbewertung A18-73 beschrieben [1], dass die Ereigniszeitanalysen unter Verwendung einer MID von 7 oder 10 Punkten unabhängig vom Umgang mit dem Ereignis Tod und einer Verbesserung nach dem Therapieabbruch nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Diese Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert (unter Verwendung einer MID von 7 oder 10 Punkten) werden daher ergänzend dargestellt. Wie in der Dossierbewertung A18-73 [1] beschrieben, ist die MMRM-Auswertung die für die Bewertung geeignete Auswertung.

Der Endpunkt Schmerz wurde über den Anstieg von ≥ 2 Punkten in der Skala „schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF sowie über den Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [4] erhoben. Separate Auswertungen zu diesen beiden Responsekriterien legt der pU nicht vor. Unabhängig davon, dass das Ereignis Tod nun nicht mehr als Responsekriterium in die Auswertung eingeht, können daher die Ergebnisse dieses kombinierten Endpunkts, in dem sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden zeigt, insgesamt nicht sachgerecht bewertet werden.

2.2 Auswirkung der Startdosis 200 mg Abemaciclib auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse

In der Dossierbewertung wurde beschrieben, dass laut dem initialen Protokoll der Studie MONARCH 2 eine Startdosis von 200 mg Abemaciclib alle 12 Stunden vorgeschrieben war [1]. Diese Dosierung entspricht jedoch nicht der letztendlich für Abemaciclib zugelassenen Dosierung von 150 mg [7]. Mit der Protokolländerung vom 12.01.2015 wurde die Startdosis und maximale Dosis auf die später zugelassene Dosis von 150 mg alle 12 Stunden reduziert. Alle Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt 200 mg Abemaciclib erhielten, haben ihre Dosis auf 150 mg reduziert. Bezogen auf die postmenopausalen Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Protokolländerung bereits 27 % der Frauen in den Abemaciclib-Arm und 26 % der Frauen in den Placeboarm eingeschlossen worden. Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen traf diese Problematik auf 28 % der Frauen im Abemaciclib-Arm und 24 % der Frauen im Placeboarm zu.

In seinem Dossier hat der pU Angaben zur medianen Behandlungsdauer und Dosisintensität für Patientinnen unter 200 mg und unter 150 mg vorgelegt [2]. Aus diesen Angaben war ersichtlich, dass die Gabe von 200 mg Abemaciclib im Vergleich zur gesamten Therapiedauer im Median nur über einen relativ kurzen Zeitraum erfolgte und keinen maßgeblichen Einfluss auf die mediane Dosisintensität hatte.

Zudem hat der pU Subgruppenanalysen nach Startdosis (200 mg vs. 150 mg) für die Gesamtpopulation der Studie sowie für die prä- und perimenopausalen Patientinnen und für die postmenopausalen Patientinnen vorgelegt, nicht jedoch für die entsprechend den Fragestellungen für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen [2]. Aufgrund der oben

genannten Analysen zur Behandlungsdauer und Dosisintensität sowie Subgruppenanalysen nach Startdosis wurde für die Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die hohe Startdosis (200 mg anstelle von 150 mg) die Studienergebnisse für die Teilpopulationen nicht gänzlich infrage stellt. Die verfügbaren Ergebnisse wurden daher für die Bewertung herangezogen, die Problematik der hohen Startdosis wurde jedoch bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse berücksichtigt.

Für die Auswertung aller postmenopausalen Patientinnen liegen im Gegensatz zur Situation der Nutzenbewertung entsprechende Subgruppenanalysen nach Startdosis im Modul 4 B des Dossiers [2] vor. Es zeigte sich in den Endpunkten Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) jeweils keine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Startdosis. Die Subgruppenanalysen des pU für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Dossier sind für die Beantwortung dieser Frage ungeeignet, da sie auf nicht adäquaten Operationalisierungen [1] beruhen. In der Gesamtschau der Informationen und Analysen zur Startdosis wird davon ausgegangen, dass die hohe Startdosis für die im Addendum betrachteten postmenopausalen Patientinnen keine relevante Auswirkung auf die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben hat. Auch wird von keiner relevanten Auswirkung für die postmenopausalen Patientinnen auf die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs ausgegangen. Für postmenopausale Patientinnen ist die Aussagesicherheit für die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiterhin reduziert.

Für die Auswertung der prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2), liegen weder im Dossier noch in der Stellungnahme Subgruppenanalysen nach Startdosis vor. Für prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse aller Endpunkte damit reduziert.

2.3 Postmenopausale Frauen

2.3.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Bei der Studie MONARCH 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, die die Kombination Abemaciclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs vergleicht. In die Studie wurden prä-, peri- und postmenopausale Patientinnen nach endokriner Therapie (adjuvant und / oder in fortgeschrittener Therapielinie) eingeschlossen.

Fulvestrant wurde vom G-BA als eine der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen genannt. Außerdem hat der G-BA Fulvestrant auch für die postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten,

als eine mögliche Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt, allerdings, entsprechend der Zulassung von Fulvestrant, nur für diejenigen Patientinnen mit Rezidiv oder Progression nach einer Antiöstrogenbehandlung. Entsprechend dem Hinweis des G-BA wurden in der Nutzenbewertung für die Bewertung dieser Population aber auch Studien berücksichtigt, sofern die Patientinnen Fulvestrant nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern angewandt haben [1].

Bezogen auf den neuen Zuschnitt der Population entsprechend dem Auftrag des Addendums (alle postmenopausalen Patientinnen der Studie MONARCH 2) beträgt der Anteil der Frauen, die zuvor eine antiöstrogene Therapie erhielten, 48 % im Abemaciclib-Arm und 49 % im Placeboarm. Entsprechend dem oben erwähnten Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, sollen aber auch Studien als Vergleich berücksichtigt werden, in denen Fulvestrant nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern angewendet wurde. Dies trifft auf fast alle Patientinnen der Studie MONALEESA 2 zu. Eine gemeinsame Betrachtung der postmenopausalen Frauen unabhängig von der Therapielinie entspricht nicht den Fragestellungen der Nutzenbewertung sondern stellt eine gemeinsame Betrachtung der Population zu Fragestellung A1 und B1 dar. Auftragsgemäß werden die Ergebnisse für postmenopausale Frauen in nachfolgenden Abschnitten dargestellt.

2.3.2 Betrachtete patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 1 zeigt, welche patientenrelevante Endpunkte in die Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen eingehen.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a	Schmerz (mBPI-SF) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UE _s ^d	Neutropenie ^e (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
MONARCH 2	ja	ja	ja	nein ^f	nein ^g	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^h
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen</p> <p>b: gemessen mit der Skala „schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF und über den Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO</p> <p>c: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23</p> <p>d: Abbruch eines oder beider Medikamente</p> <p>e: gemeinsame Betrachtung der Ereignisse (PT, kodiert nach MedDRA) „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“</p> <p>f: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.1)</p> <p>g: keine verwertbaren Daten, der pU liefert für die postmenopausalen Patientinnen keine MMRM-Analysen (siehe Abschnitt 2.1)</p> <p>h: keine verwertbaren Daten, der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor</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 Dimension 5 Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WHO: World Health Organization</p>											

2.3.3 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Tabelle 2 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)

Studie	Studien-ebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a	Schmerz (mBPI-SF) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs ^d	Neutropenie ^e (CTCAE-Grad ≥ 3)
MONARCH 2	N	N	H ^f	H ^f	- ^g	- ^h	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	N	- ⁱ

a: gemessen mit den Symptomskalen
b: gemessen mit der Skala „schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF und über den Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO
c: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
d: Abbruch eines oder beider Medikamente
e: gemeinsame Betrachtung der Ereignisse (PT, kodiert nach MedDRA) „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“
f: hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung in der Gesamtpopulation (siehe Text unter der Tabelle); Daten für postmenopausale Patientinnen liegen nicht vor
g: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.1)
h: keine verwertbaren Daten, der pU liefert für die postmenopausalen Patientinnen keine MMRM-Analysen (siehe Abschnitt 2.1)
i: keine verwertbaren Daten, der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor

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 Dimension 5 Level; H: hoch; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WHO: World Health Organization

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem folgenden Grund als hoch eingestuft: Sowohl die Endpunkte zu Nebenwirkungen als auch die Fragebogen zu Morbidität und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität werden lediglich bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung erhoben, wobei sich die medianen Behandlungsdauern zwischen den Therapiearmen stark unterscheiden (in der Gesamtpopulation 52 Wochen im Abemaciclib-Arm und 34 Wochen im Placeboarm). In der Studie MONARCH 2 haben die meisten Patientinnen wegen Krankheitsprogression abgebrochen, wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen ebenfalls

unterscheiden (in der Gesamtpopulation 44 % im Abemaciclib-Arm und 70 % im Placeboarm). Dieser Abbruchgrund ist potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen in den Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, sowie für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs. Damit ist eine informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell verletzt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Schmerz sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht zudem aufgrund der unklaren Auswirkung der höheren Startdosis von Abemaciclib (200 mg) auf die Ergebnisse eine weitere Limitation (siehe Abschnitt 2.2). Die Aussagesicherheit für diese Endpunkte ist insgesamt gering.

2.3.4 Ergebnisse

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A.2.

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
MONARCH 2					
Mortalität					
Gesamtüberleben	371	n. e. 75 (20,2)	180	n. e. [26,76; n. b.] 40 (22,2)	0,87 [0,59; 1,28]; 0,479
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b					
Fatigue	370	22,16 [17,82; n. b.] 130 (35,1)	180	13,87 [9,30; 19,53] 78 (43,3)	0,77 [0,58; 1,03]; 0,071
Übelkeit und Erbrechen	370	n. e. [23,90; n. b.] 77 (20,8)	180	19,89 [16,70; 24,23] 52 (28,9)	0,62 [0,43; 0,88]; 0,007
Schmerzen	370	26,24 [22,78; n. b.] 84 (22,7)	180	19,36 [14,01; n. b.] 60 (33,3)	0,57 [0,41; 0,80]; < 0,001
Dyspnoe	370	n. e. 90 (24,3)	180	n. e. [19,92; n. b.] 33 (18,3)	1,21 [0,81; 1,81]; 0,341
Schlaflosigkeit	370	n. e. [24,79; n. b.] 69 (18,6)	180	22,32 [19,86; n. b.] 40 (22,2)	0,71 [0,48; 1,06]; 0,090
Appetitverlust	370	n. e. [23,90; n. b.] 89 (24,1)	180	23,84 [19,86; n. b.] 44 (24,4)	0,87 [0,61; 1,25]; 0,456
Obstipation	370	25,61 [24,89; n. b.] 53 (14,3)	180	22,32 [20,32; n. b.] 34 (18,9)	0,59 [0,38; 0,91]; 0,015
Diarrhö	370	20,28 [17,33; 25,55] 123 (33,2)	180	24,23 [23,05; n. b.] 25 (13,9)	2,52 [1,64; 3,88]; < 0,001
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	370	22,92 [19,63; 25,64] 117 (31,6)	180	22,68 [19,89; n. b.] 40 (22,2)	1,31 [0,91; 1,88]; 0,147
Brustsymptome	370	n. e. 30 (8,1)	180	n. e. [22,39; n. b.] 19 (10,6)	0,66 [0,37; 1,17]; 0,150
Armsymptome	370	24,69 [20,02; n. b.] 94 (25,4)	180	19,36 [16,87; n. b.] 56 (31,1)	0,68 [0,49; 0,94]; 0,020
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten ^c				

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^d					
globaler Gesundheitsstatus	370	21,01 [19,27; 25,38] 116 (31,4)	180	18,67 [16,67; 24,23] 56 (31,1)	0,87 [0,63; 1,20]; 0,405
körperliche Funktion	370	27,29 [n. b.] 85 (23,0)	180	22,68 [17,56; n. b.] 48 (26,7)	0,75 [0,52; 1,07]; 0,107
Rollenfunktion	370	24,00 [20,32; n. b.] 114 (30,8)	180	19,89 [13,87; n. b.] 63 (35,0)	0,80 [0,59; 1,09]; 0,148
emotionale Funktion	370	n. e. [21,01; n. b.] 77 (20,8)	180	23,05 [19,86; n. b.] 37 (20,6)	0,89 [0,60; 1,32]; 0,552
kognitive Funktion	370	22,16 [17,95; n. b.] 103 (27,8)	180	16,70 [14,01; n. b.] 57 (31,7)	0,77 [0,56; 1,06]; 0,110
soziale Funktion	370	25,38 [19,76; n. b.] 103 (27,8)	180	20,32 [15,25; n. b.] 57 (31,7)	0,79 [0,57; 1,09]; 0,145
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^d					
Körperbild	370	25,64 [24,69; n. b.] 83 (22,4)	180	23,84 [22,39; n. b.] 34 (18,9)	1,07 [0,72; 1,60]; 0,747
sexuelle Funktion	370	n. e. 47 (12,7)	180	n. e. 23 (12,8)	0,87 [0,53; 1,43]; 0,581
sexueller Genuss			keine verwertbaren Daten ^e		
Zukunftsperspektive	370	n. e. 58 (15,7)	180	n. e. [22,68; n. b.] 17 (9,4)	1,51 [0,88; 2,59]; 0,135

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	370	0,10 [0,10; 0,13] 365 (98,6)	180	0,72 [0,49; 0,95] 158 (87,8)	2,77 [2,27; 3,37]; < 0,001
SUEs	370	n. e. 91 (24,6)	180	n. e. 22 (12,2)	1,97 [1,24; 3,14]; 0,004
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	370	3,81 [2,99; 5,56] 231 (62,4)	180	n. e. [19,36; n. b.] 46 (25,6)	3,34 [2,43; 4,59]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^e	370	n. e. 66 (17,8)	180	n. e. 7 (3,9)	4,43 [2,03; 9,65]; < 0,001
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	370	k. A. 87 (23,5)	180	k. A. 3 (1,7)	k. A.
<p>a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test b: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt. c: unklarer Anteil an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden; vermutlich hatten bereits zu Studienbeginn oder im Studienverlauf weniger als 25 % der Patientinnen einen Wert zu dieser Skala d: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt. e: Abbruch eines oder beider Medikamente 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; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; 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</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Symptomatik

Es zeigen sich in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Obstipation des EORTC QLQ-C30 sowie in der Symptomskala Armsymptome des EORTC QLQ-BR23 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Die Vorteile in den Skalen Obstipation sowie Armsymptome sind allerdings mit einer oberen Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von 0,91 bzw. 0,94 nicht mehr als geringfügig.

In der Skala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant.

In allen weiteren Skalen der EORTC-Fragebogen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es zeigen sich für unterschiedliche Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Fragebogen erhoben werden, jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant.

Für den Endpunkt SUEs besteht zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium. Für die Patientinnen ohne eine solche Therapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant, während der Unterschied bei den Patientinnen, die zuvor endokrin für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium vorbehandelt wurden, statistisch nicht signifikant ist.

Spezifische UEs

Wie in der Dossierbewertung A18-73 [1] beschrieben, bestehen zwischen den Studienarmen deutliche Unterschiede in der Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer. Eine Auswahl und Bewertung spezifischer UEs auf Basis der vom pU vorgelegten Häufigkeiten (siehe Anhang A.3) ist daher nicht möglich.

Trotz der Kritik in der Dossierbewertung liefert der pU in seiner Stellungnahme jedoch keine adäquaten Ereigniszeitanalysen, auch nicht für das spezifische UE Neutropenie (schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3), welches bereits in der Dossierbewertung als relevanter Endpunkt genannt wurde. Der Unterschied im Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis zwischen den Armen ist jedoch sehr groß (23,5 % im Abemaciclib-Arm und 1,7 % im

Placeboarm), sodass davon auszugehen ist, dass die Behandlung mit Abemaciclib + Fulvestrant bei diesem Endpunkt zu einem Nachteil im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + Fulvestrant führt.

Hinsichtlich weiterer patientenrelevanter UEs mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm wird erneut auf die Dossierbewertung A18-73 verwiesen (siehe Tabelle 26 in [1]).

2.3.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die postmenopausalen Patientinnen werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien)
- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere¹)
- Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär vs. nicht vorbehandelt)
- vorangegangene antiöstrogene Therapie (ja vs. nein)
- endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium (ja vs. nein)

Zu den vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Nachfolgend werden 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 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Tabelle 4 zeigt die Subgruppenergebnisse, die diese Kriterien erfüllen.

¹ Lokalisation des Tumors in der Brust, in den Lymphknoten, in der Haut, dem Weichgewebe oder andere Lokalisation außer viszeral und Knochen

Tabelle 4: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	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] ^a	p-Wert ^a
MONARCH 2						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65	216	n. e. 30 (13,9)	91	26,76 [24,13; n. b.] 20 (22,0)	0,57 [0,32; 0,996]	0,044
≥ 65	155	n. e. [24,03; n. b.] 45 (29,0)	89	n. e. [24,20; n. b.] 20 (22,5)	1,35 [0,80; 2,28]	0,275
Gesamt					Interaktion:	0,028 ^b
Art der Erkrankung						
viszerale Metastasen	202	n. e. 39 (19,3)	110	24,20 [21,67; n. b.] 34 (30,9)	0,54 [0,34, 0,849]	0,006
andere Metastasen ^c	169	k. A. 36 (21,3) ^d	70	k. A. 6 (8,6) ^d	2,85 [1,19; 6,81] ^e	0,018 ^e
<i>nur Knochen- metastasen</i>	104	n. e. [24,03; n. b.] 18 (17,3)	42	n. e. 2 (4,8)	3,70 [0,86; 15,93]	0,073
<i>andere</i>	65	n. e. [19,53; n. b.] 18 (27,7)	28	26,76 [26,76; n. b.] 4 (14,3)	2,47 [0,83; 7,31]	0,057
Gesamt					Interaktion:	0,004 ^{b, f}
SUEs						
endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium						
ja	146	n. e. 33 (22,6)	66	n. e. 12 (18,2)	1,07 [0,55; 2,08]	0,924
nein	224	n. e. 58 (25,9)	114	n. e. 10 (8,8)	3,11 [1,59; 6,09]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,027 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen) (Fortsetzung)

<p>a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test b: Cox-Proportional-Hazards-Modell, Variablen im Modell: Behandlung, Subgruppenmerkmal, Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal c: im vorliegenden Addendum erfolgt eine gemeinsame Betrachtung der Subgruppen „nur Knochenmetastasen“ und „andere“, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität zwischen den Subgruppen „nur Knochenmetastasen“ und „andere“ nachweisbar war d: eigene Berechnung e: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) f: bezogen auf ursprüngliche 3 Subgruppen (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; 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; vs.: versus</p>

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Art der Erkrankung. Für Frauen mit viszerale Metastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant, während sich für Frauen mit anderen Metastasen ein statistisch signifikanter Nachteil zeigt. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant zeigt sich auch bei Frauen im Alter von weniger als 65 Jahren. Für Frauen im Alter von mindestens 65 Jahren liegt hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. In dieser Datensituation wären Analysen notwendig, die die gemeinsame Interaktion von Behandlung und beiden Subgruppenmerkmalen untersuchen, um beurteilen zu können, wie sich die Behandlungsgruppe in den einzelnen Strata (z. B. Gruppe der Frauen im Alter von < 65 Jahren mit viszerale Metastasen) verhalten. Diese Analysen liegen aber nicht vor. Die Subgruppenergebnisse lassen sich daher nicht sinnvoll interpretieren.

Die Subgruppenergebnisse ändern das Ergebnis der gesamten Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen nicht.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium.

Für Patientinnen, die zuvor keine endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten hatten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant, während der Unterschied bei den Patientinnen, die zuvor endokrin für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium vorbehandelt wurden, statistisch nicht signifikant ist.

2.3.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse für postmenopausale Patientinnen

Aus den Ergebnissen zur MONARCH-2-Studie ergeben sich in der Zusammenfassung Vorteile und Nachteile für Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen.

Vorteile von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant liegen zu folgenden Endpunkten vor:

- Skala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 (Endpunktkategorie Morbidität) mit mäßiger Ergebnissicherheit
- Skala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 (Endpunktkategorie Morbidität) mit mäßiger Ergebnissicherheit

Nachteile von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant liegen zu folgenden Endpunkten vor:

- Skala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 (Endpunktkategorie Morbidität) mit mäßiger Ergebnissicherheit
- SUEs für Patientinnen ohne endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium mit mäßiger Ergebnissicherheit
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): aufgrund der Größe des Effekts und dem sehr frühen Auftreten der Ereignisse (siehe Abbildung 10) liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials vor.
- Abbruch wegen UEs mit hoher Ergebnissicherheit
- Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3): aufgrund des sehr großen Unterschieds an Ereignisraten zwischen den Behandlungsarmen kann trotz fehlender adäquater Ereigniszeitanalysen von einem Nachteil in diesem Endpunkt ausgegangen werden.

In der Gesamtschau überwiegen die Nachteile von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant.

2.4 Prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Wie bereits in der Dossierbewertung A18-73 [1] beschrieben, entspricht Fulvestrant bei prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2), nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Fulvestrant ist als Monotherapie ausschließlich für postmenopausale Patientinnen zugelassen [8]. Für die Fragestellung B2 trifft darüber hinaus zu, dass selbst wenn Fulvestrant eine Therapieoption nach Maßgabe des Arztes wäre, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Maßgabe des Arztes) für die vom pU herangezogene Studie MONARCH 2 unklar ist. Den Studienärzten standen nicht mehrere Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen, zur Auswahl. In welcher Hinsicht Fulvestrant für alle prä- und perimenopausalen

Patientinnen, die zuvor mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden, die geeignete endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellen würde, ist damit unklar.

Die Studienergebnisse für alle prä- und postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, werden auftragsgemäß bewertet (siehe Anhang B).

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant aus der Dossierbewertung A18-73 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-73 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem / metastasierendem Brustkrebs^b			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^d, oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung, oder Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem / metastasierendem Brustkrebs^b			
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine 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 ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d: 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>e: 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 Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

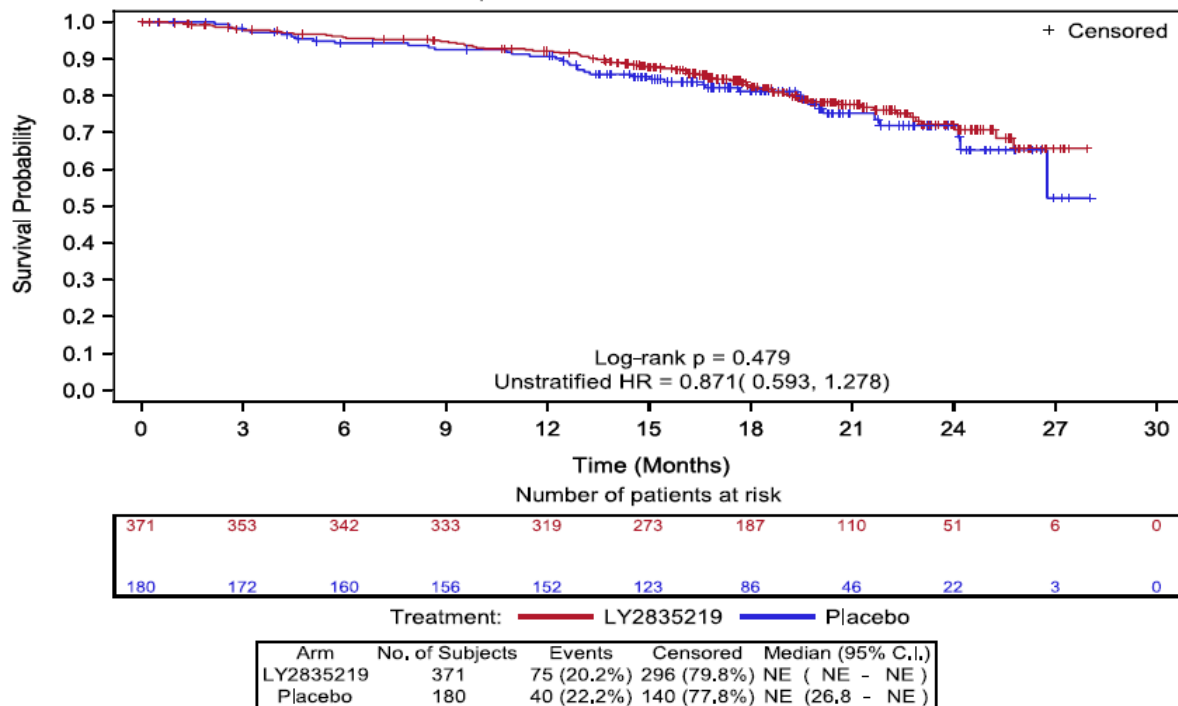
1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-73 [online]. 30.01.2019 [Zugriff: 06.02.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 719). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-73_Abemaciclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 26.10.2018 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/409/#dossier>.
3. Lilly Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 719: Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-73. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/409/#tab/stellungnahmeverfahren> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Genf: WHO; 1996. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37896/9241544821.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
5. 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.
6. 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.
7. Lilly. Verzenios 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 16.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Weitere Informationen zu postmenopausalen Patientinnen**A.1 – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand**

Tabelle 6: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
MONARCH 2					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^b)	370	25,58 [20,65; n. b.] 110 (29,7)	180	19,89 [14,76; 24,23] 61 (33,9)	0,78 [0,57; 1,06]; 0,110
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^b)	370	25,58 [22,16; n. b.] 106 (28,6)	180	19,89 [14,76; 24,23] 60 (33,3)	0,76 [0,55; 1,04]; 0,088
a: HR und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test vermutlich ohne Stratifizierungsfaktoren					
b: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.					
EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

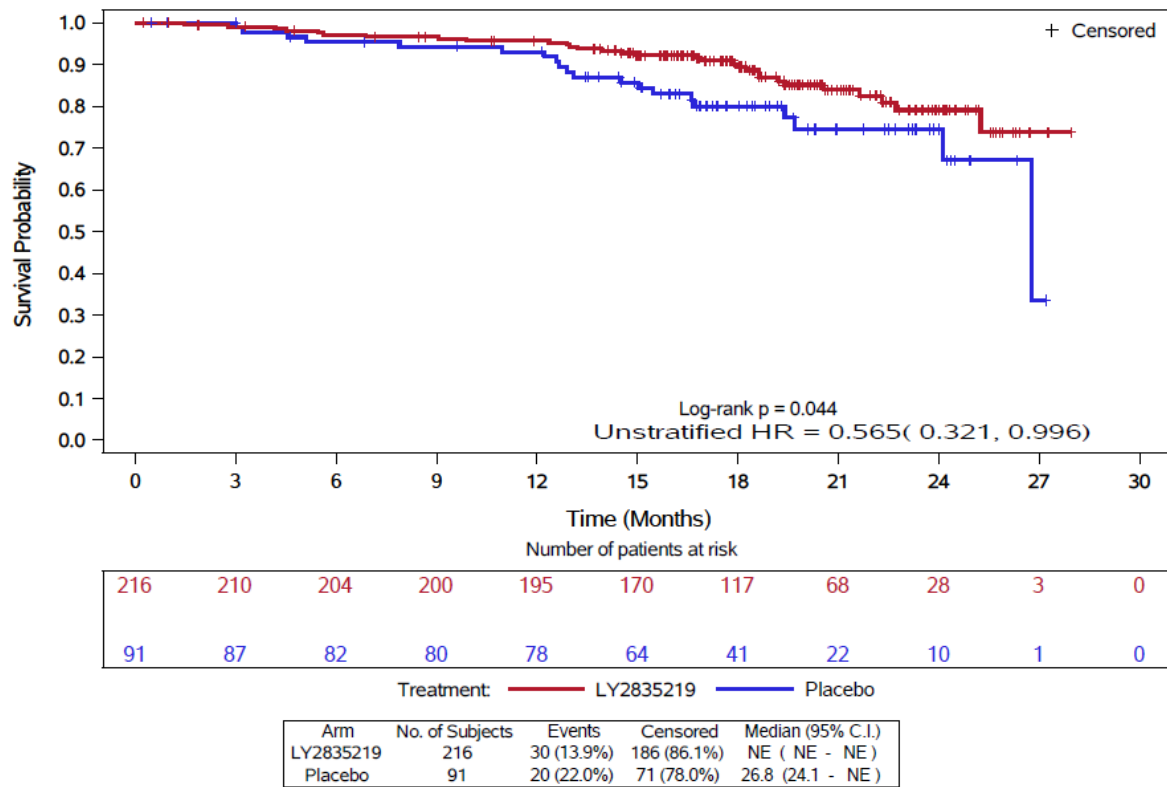
A.2 – Grafische Darstellung zu den in dem Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

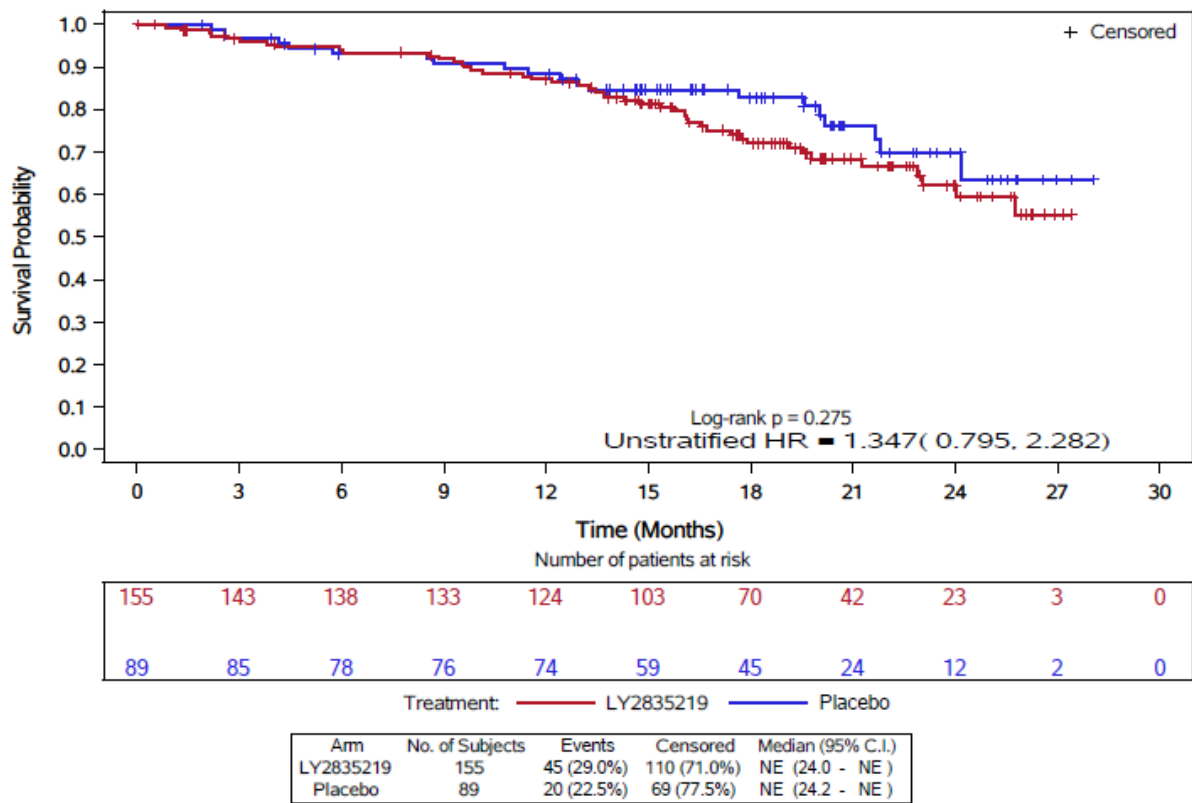
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

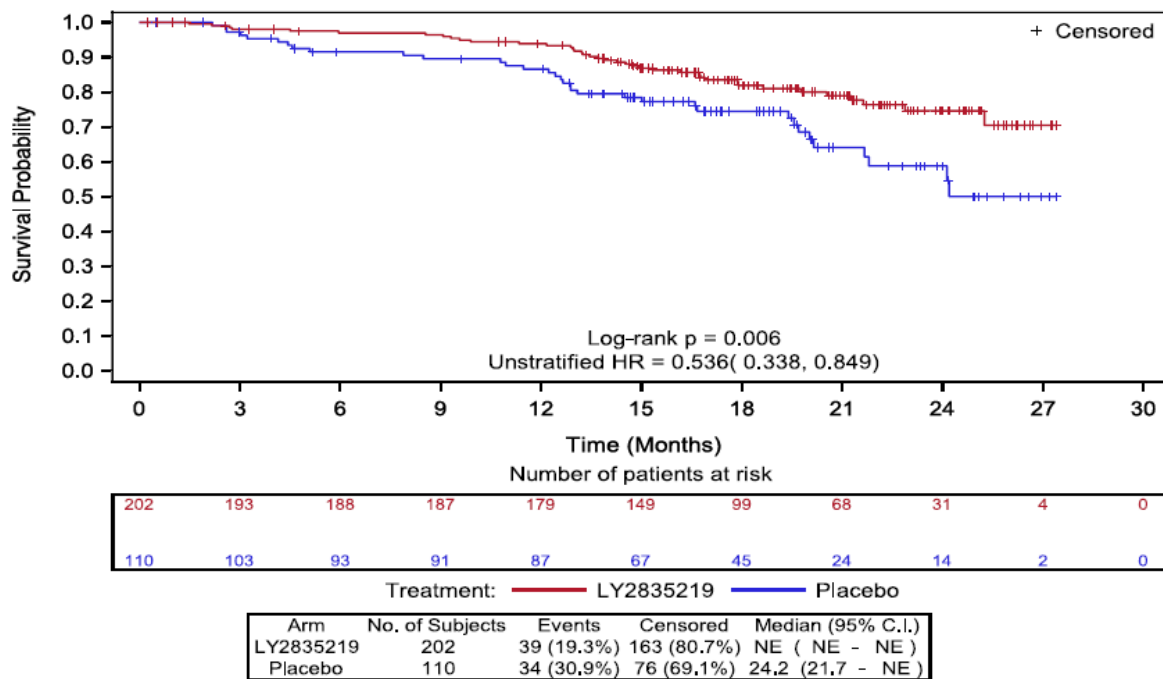
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, Alter < 65 Jahre



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

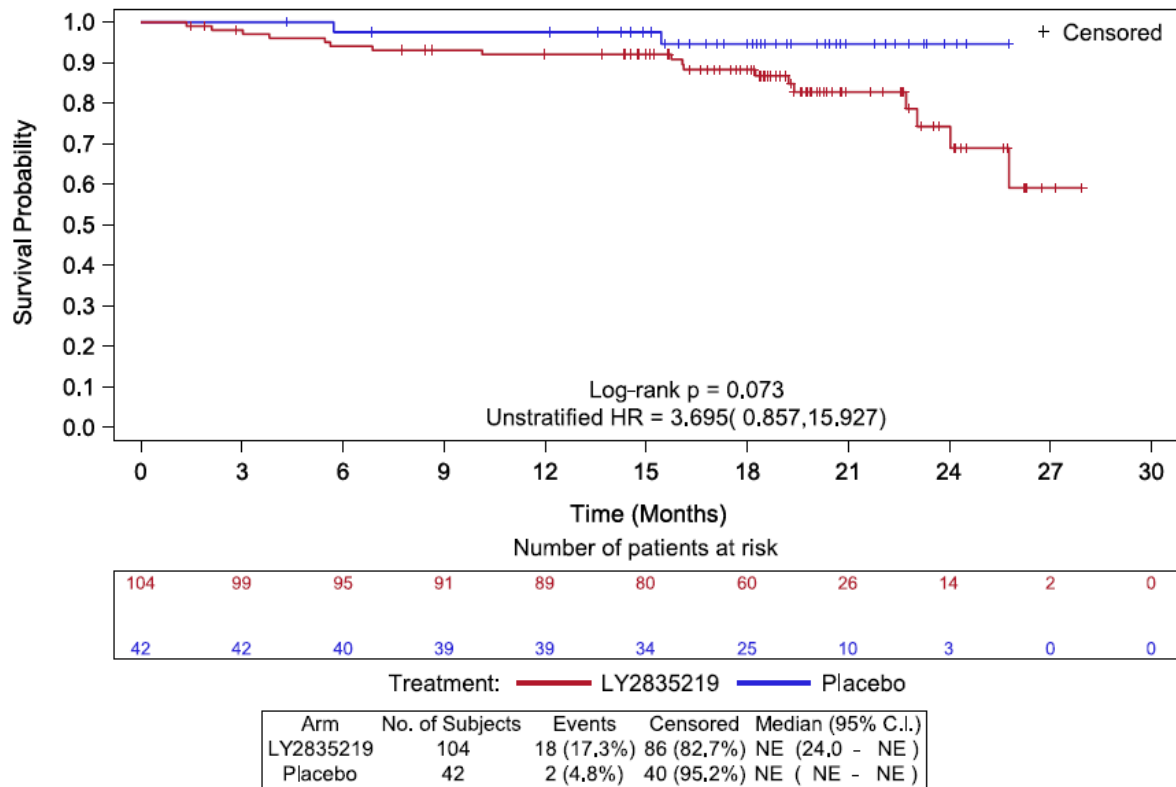
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, Alter ≥ 65 Jahre



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

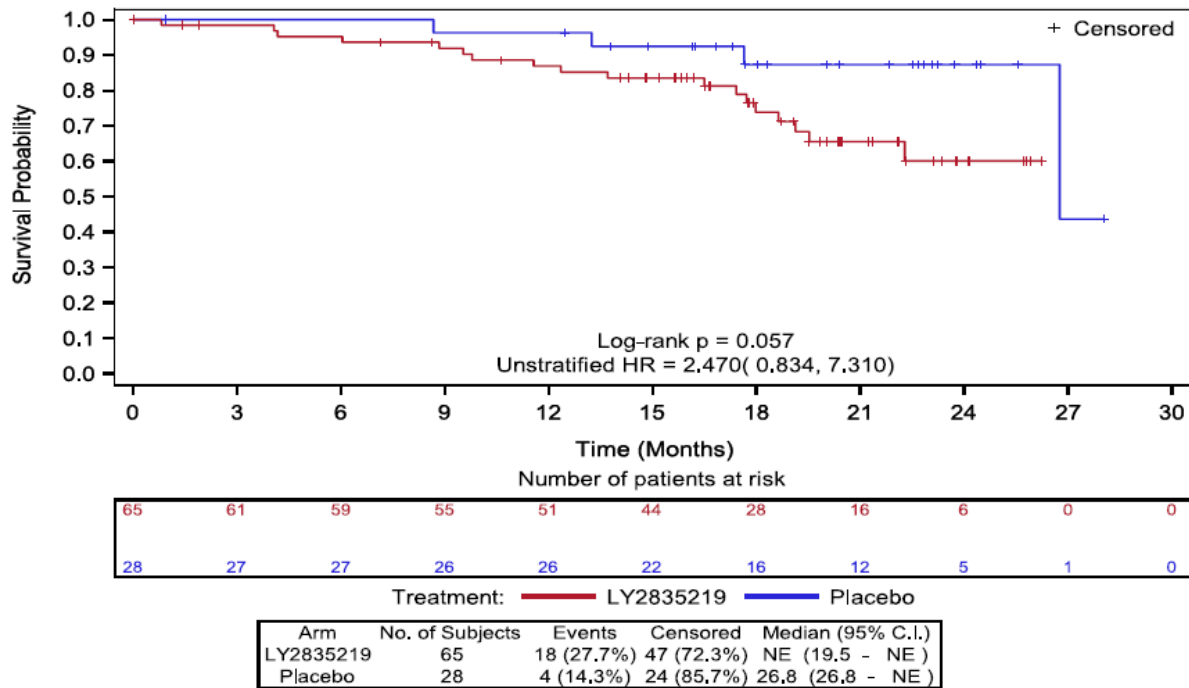
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, viszerale Metastasen



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

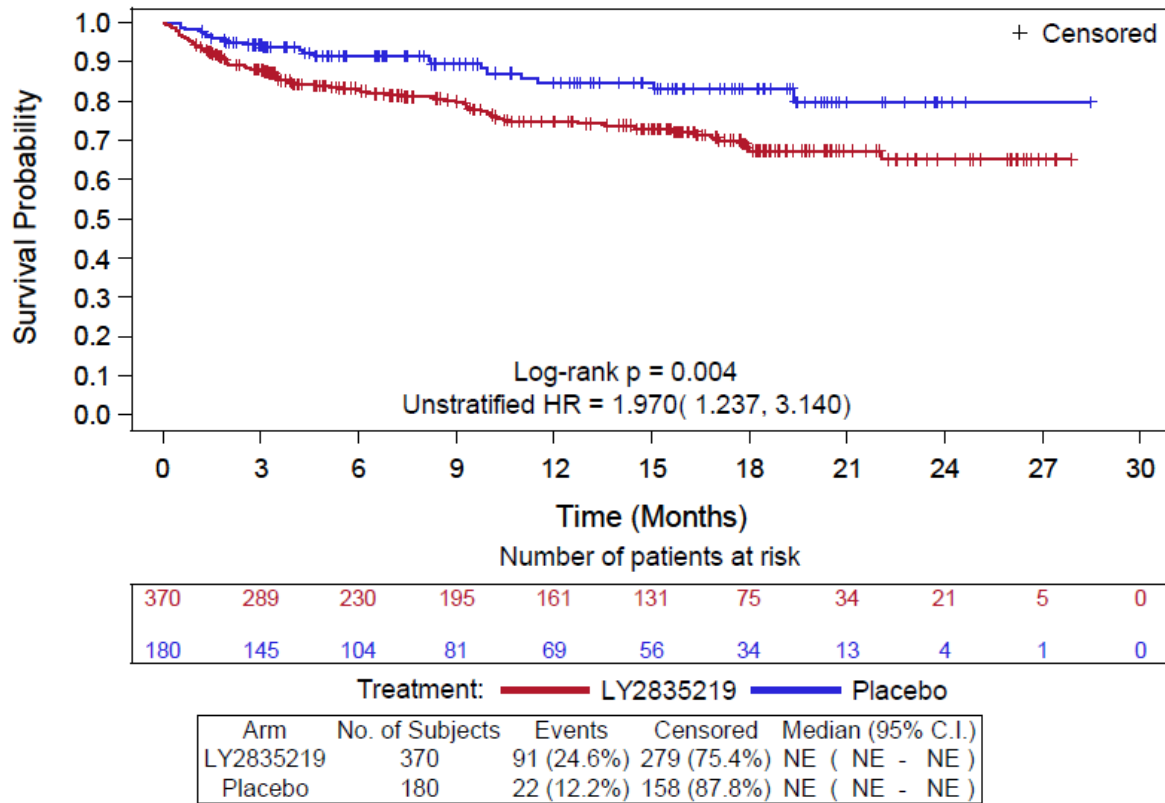
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, nur Knochenmetastasen



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

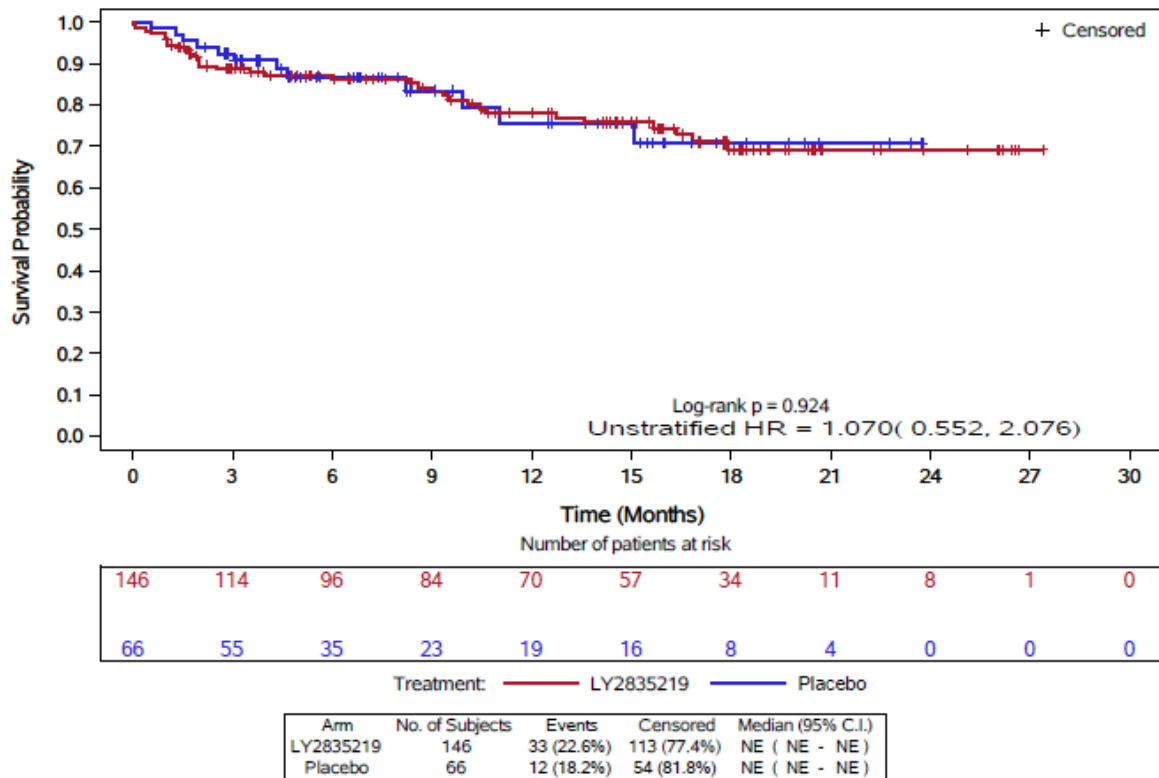
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, andere Metastasen



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

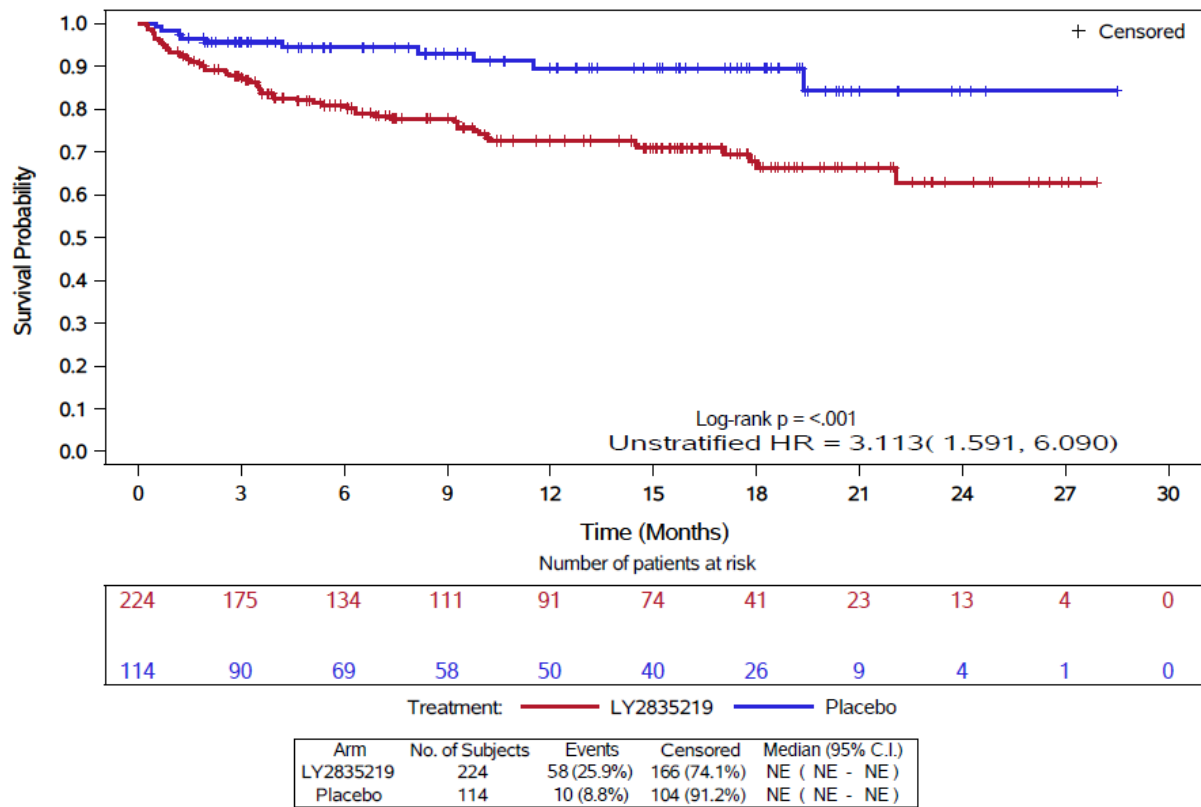
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

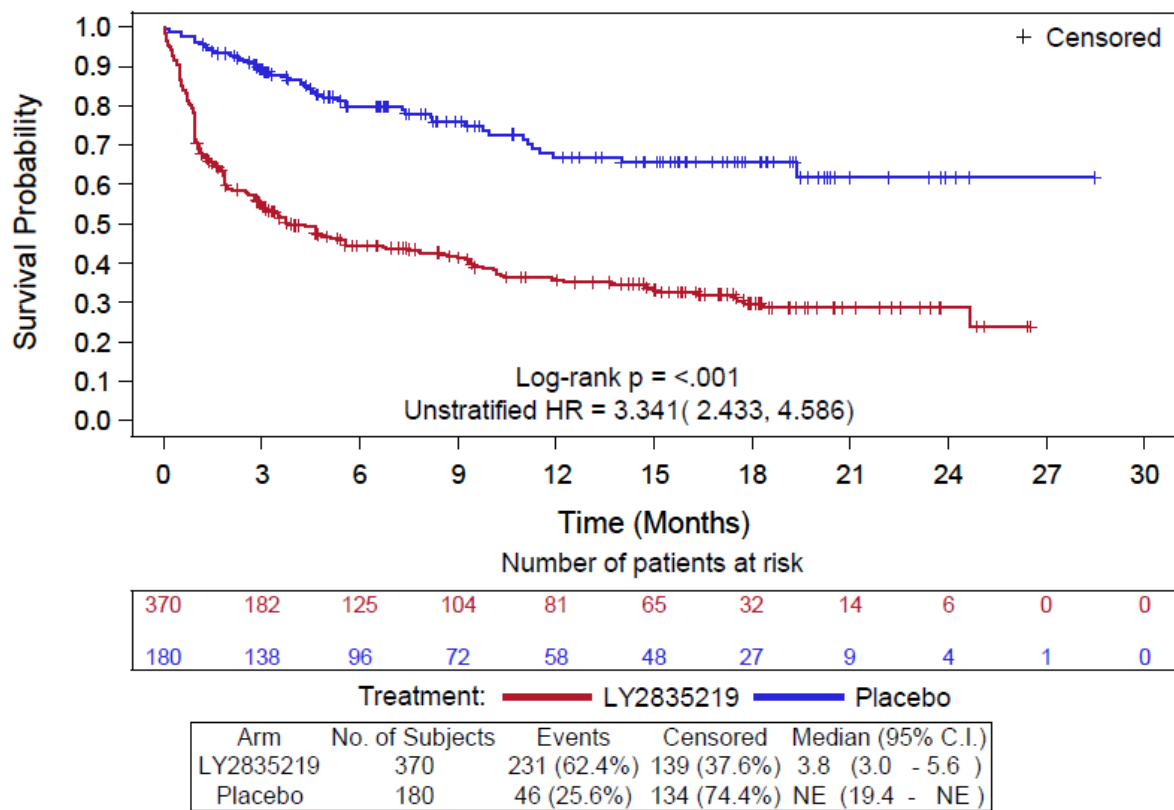
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, mit endokriner Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

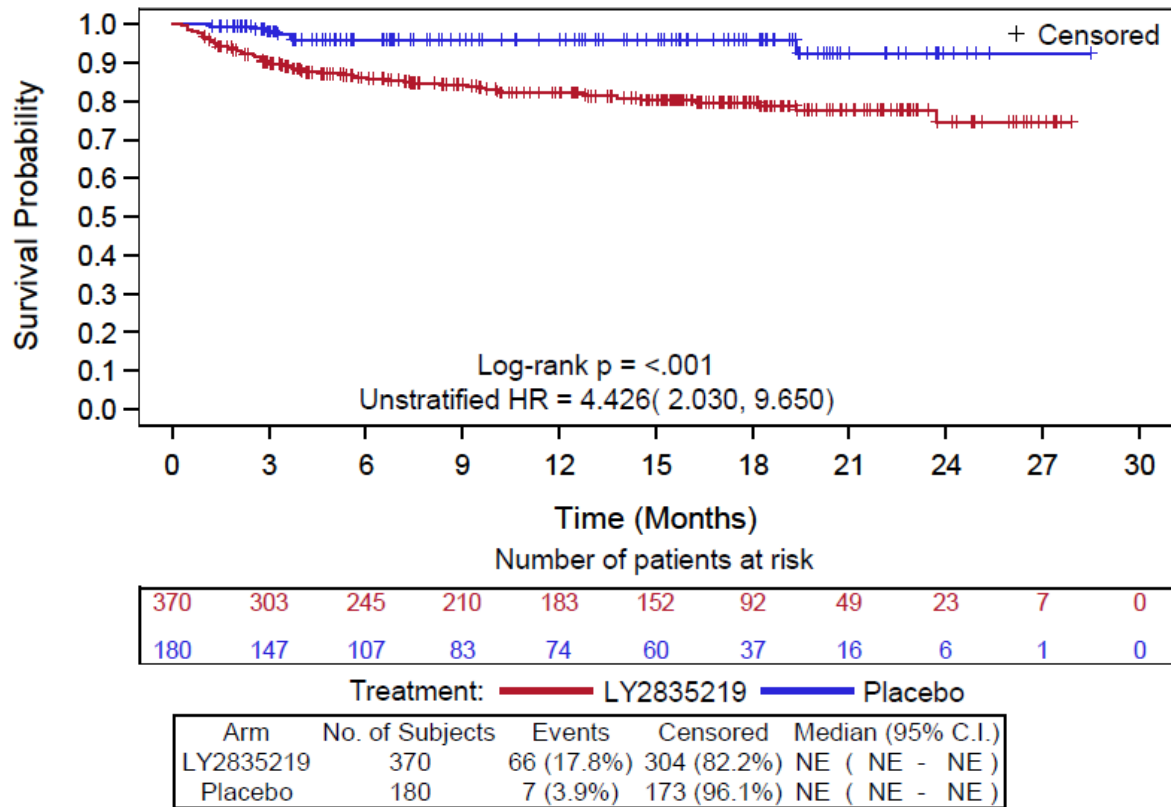
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen, ohne endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen



LY2835219: Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo: Placebo + Fulvestrant

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs, Studie MONARCH 2, postmenopausale Patientinnen

A.3 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 7: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 370	Placebo + Fulvestrant N = 180
MONARCH 2		
Gesamtrate UEs	365 (98,6)	158 (87,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	208 (56,2)	17 (9,4)
Neutropenie	161 (43,5)	6 (3,3)
Anaemie	104 (28,1)	7 (3,9)
Leukopenie	94 (25,4)	2 (1,1)
Thrombozytopenie	57 (15,4)	6 (3,3)
Augenerkrankungen	59 (15,9)	13 (7,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	343 (92,7)	111 (61,7)
Diarrhoe	319 (86,2)	44 (24,4)
Uebelkeit	179 (48,4)	41 (22,8)
Abdominalschmerz	131 (35,4)	30 (16,7)
Erbrechen	91 (24,6)	20 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	240 (64,9)	84 (46,7)
Ermuedung	167 (45,1)	49 (27,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	157 (42,4)	44 (24,4)
Untersuchungen	132 (35,7)	24 (13,3)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	155 (41,9)	42 (23,3)
Appetit vermindert	110 (29,7)	24 (13,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	153 (41,4)	68 (37,8)
Erkrankungen des Nervensystems	167 (45,1)	51 (28,3)
Geschmacksstoerung	72 (19,5)	5 (2,8)
Kopfschmerz	65 (17,6)	21 (11,7)
Psychiatrische Erkrankungen	57 (15,4)	25 (13,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	138 (37,3)	53 (29,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	165 (44,6)	37 (20,6)
Alopezie	61 (16,5)	4 (2,2)
Gefaesserkrankungen	92 (24,9)	32 (17,8)
a: MedDRA-Version 19.1; 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 8: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 370	Placebo + Fulvestrant N = 180
SOC^a		
PT^a		
MONARCH 2		
Gesamtrate SUEs	91 (24,6)	22 (12,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (7,0)	4 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (4,9)	4 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (3,2)	8 (4,4)
a: MedDRA-Version 19.1; 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 9: Abbruch eines oder beider Medikamente wegen UEs, (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 370	Placebo + Fulvestrant N = 180
SOC^a		
PT^a		
MONARCH 2		
Gesamtrate Abbruch eines oder beider Medikamente wegen UEs^b	66 (17,8)	7 (3,9)
PT ^b		
Diarrhoe	12 (3,2)	0
Neutropenie	6 (1,6)	0
Sepsis	4 (1,1)	0
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: keine Angaben zu SOC 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 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 370	Placebo + Fulvestrant N = 180
MONARCH 2		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	231 (62,4)	46 (25,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	113 (30,5) ^b	5 (2,8) ^b
Neutropenie	87 (23,5)	3 (1,7)
Anaemie	25 (6,8)	2 (1,1)
Leukopenie	27 (7,3)	0
Thrombozytopenie	13 (3,5) ^b	1 (0,6)
Lymphopenie	13 (3,5) ^b	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	73 (19,7)	8 (4,4)
Diarrhoe	51 (13,8)	1 (0,6)
Uebelkeit	11 (3,0)	1 (0,6)
Abdominalschmerz	11 (3,0)	2 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (5,1) ^b	3 (1,7)
Ermuedung	12 (3,2)	1 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (2,7) ^b	0
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	28 (7,6) ^b	6 (3,3) ^b
Untersuchungen	33 (8,9) ^b	9 (5,0)
Alaninaminotransferase erhoehrt	15 (4,1) ^b	4 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	28 (7,6) ^b	8 (4,4) ^b
Hypokaliaemie	13 (3,5) ^b	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (3,2) ^b	4 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,5) ^b	9 (5,0)
Dyspnoe	11 (3,0) ^b	3 (1,7)
Gefaesserkrankungen	16 (4,3) ^b	4 (2,2)
a: MedDRA-Version 19.1; 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		

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studienergebnisse für prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Charakterisierung der Studienpopulation

Es liegen keine Daten für prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, vor. Daher werden hier die Daten aller prä- und perimenopausalen Patientinnen dargestellt.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen)

Studie Charakteristika Kategorie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
MONARCH 2	N ^a = 72	N ^a = 42
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (6)	47 (8)
Ethnie, n (%)		
weiß /kaukasisch	14 (19,4)	16 (38,1)
asiatisch	51 (70,8)	24 (57,1)
andere	7 (9,7) ^b	2 (4,8) ^b
Region, n (%)		
Europa	11 (15,3 ^b)	10 (23,8 ^b)
Asien	51 (70,8 ^b)	24 (57,1 ^b)
Nordamerika	10 (13,9 ^b)	8 (19,0 ^b)
ECOG-PS, n (%)		
0	54 (75,0)	36 (85,7)
1	18 (25,0)	6 (14,3)
Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^c , n (%)		
rezidivierend lokal fortgeschritten	k. A.	k. A.
metastasierend	k. A.	k. A.
unbekannt	k. A.	k. A.
Art der Erkrankung, n (%)		
viszerale Metastasen	43 (59,7)	17 (40,5)
nur Knochenmetastasen	19 (26,4)	15 (35,7)
andere	10 (13,9)	10 (23,8)
Sensitivität gegenüber der endokrinen Therapie, n (%)		
primäre Resistenz ^d	28 (38,9)	15 (35,7)
sekundäre Resistenz ^e	42 (58,3)	26 (61,9)
nicht vorthapiert ^f	2 (2,8)	1 (2,4)
Patientinnen mit endokriner Vortherapie ^g	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen)

Studie Charakteristika Kategorie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
MONARCH 2	N ^a = 72	N ^a = 42
Vorangegangene antiöstrogene Therapie, n (%)		
ja	65 (90,3 ^b)	38 (90,5 ^b)
nein	7 (9,7 ^b)	4 (9,5 ^b)
endokrine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium, n (%)		
ja ^h	26 (36,1 ^b)	20 (47,6 ^b)
nein	46 (63,9 ^b)	22 (52,4 ^b)
Startdosis		
150 mg Abemaciclib	20 (27,8 ^b)	10 (23,8 ^b)
200 mg Abemaciclib	52 (72,2 ^b)	32 (76,2 ^b)
Therapie- und Studienabbruch ⁱ , n (%)	k. A	k. A
<p>a: Anzahl prä- und perimenopausaler randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Es liegen keine Angaben zu prä- und perimenopausalen Patientinnen vor. In der Gesamtpopulation waren 427 (95,7 %) der Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 221 (99,1 %) der Patientinnen im Placeboarm im metastasierten Krankheitsstadium.</p> <p>d: Primäre Resistenz war definiert als krankheitsfreies Intervall von ≤ 24 Monaten während einer adjuvanten endokrinen Therapie oder Progression innerhalb von 6 Monaten während einer endokrinen Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium.</p> <p>e: Sekundäre Resistenz hatten alle endokrin vortherafierten Patientinnen, die nicht die Kriterien für primäre Resistenz erfüllten.</p> <p>f: Diese Patientinnen wurden bei der Randomisierung nach primärer Resistenz stratifiziert, obwohl sie endokrin naiv waren.</p> <p>g: Es liegen keine Angaben zu prä- und perimenopausalen Patientinnen vor. In der Gesamtpopulation haben 434 (97,3 %) der Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 218 (97,8 %) der Patientinnen im Placeboarm eine endokrine Therapie erhalten. 316 (70,9 %) Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 149 (66,8 %) Patientinnen im Placeboarm erhielten Aromataseinhibitoren. 239 (53,6 %) Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 128 (57,4 %) Patientinnen im Placeboarm erhielten Tamoxifen. 44 Patientinnen im Abemaciclibarm und 20 Patientinnen im Placeboarm erhielten Goserelin, Leuprorelin, Toremifene oder Gonadorelin. 1 Patientin im Abemaciclib-Arm hatte 1 Dosis Fulvestrant 30 Tage vor Therapiebeginn erhalten.</p> <p>h: In der Gesamtpopulation hatten von 173 Patientinnen mit endokriner Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium im Abemaciclib-Arm 134 (77 %) Aromatasehemmer und 48 (28 %) Tamoxifen erhalten. Von 86 Patientinnen mit endokriner Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium im Placeboarm hatten 63 (73 %) einen Aromatasehemmer und 24 (28 %) Tamoxifen erhalten. Andere endokrine Vortherafierten waren Goserelin (6 Patientinnen), Leuprorelin (3 Patientinnen)</p> <p>i: Es liegen keine Angaben zu prä- und perimenopausalen Patientinnen vor. In der Gesamtpopulation haben 271 (60,8 %) Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 178 (79,8 %) Patientinnen im Placeboarm die gesamte Studienmedikation abgebrochen. Davon haben 91 (20,4 %) Patientinnen im Abemaciclib-Arm und 55 (24,7 %) Patientinnen im Placeboarm die Studie abgebrochen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

Endpunkte und Verzerrungspotenzial

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a	Schmerz (mBPI-SF) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs ^d	Neutropenie ^e (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
MONARCH 2	nein ^f	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^f	ja	ja	nein ^h
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen b: gemessen mit der Skala „schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF und über den Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO c: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 d: Abbruch eines oder beider Medikamente e: gemeinsame Betrachtung der Ereignisse (PT, kodiert nach MedDRA) „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ f: keine verwertbaren Daten, der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor g: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.1) h: keine Daten zu prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten</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 Dimension 5 Level; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-short Form; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WHO: World Health Organization</p>											

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a	Schmerz (mBPI-SF) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs ^d	Neutropenie ^e (CTCAE-Grad ≥ 3)
MONARCH 2	N	- ^f	- ^g	- ^g	- ^g	- ^g	- ^g	- ^g	- ^f	H ^h	- ⁱ	- ^j

a: gemessen mit den Symptomskalen
 b: gemessen mit der Skala „schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF und über den Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO
 c: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
 d: Abbruch eines oder beider Medikamente
 e: gemeinsame Betrachtung der Ereignisse (PT, kodiert nach MedDRA) „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“
 f: keine verwertbaren Daten, der pU legt keine Ereigniszeitanalysen vor
 g: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.1)
 h: hoher Anteil potenziell informativer Zensierung in der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.3.3); Daten zu Patientinnen der Fragestellung B2 liegen nicht vor
 i: HR nicht berechenbar
 j: keine Daten zu prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten
 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 Dimension 5 Level; H: hoch; HR: Hazard Ratio; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-short Form; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WHO: World Health Organization

Studienergebnisse

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:

Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (prä- und perimenopausale Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	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]; p-Wert ^a
MONARCH 2					
Mortalität					
Gesamtüberleben	26	k. A. 3 (11,5 ^b)	20	k. A. 4 (20,0 ^b)	k. A. ^c
Morbidität					
keine verwertbaren Daten					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	26	0,13 [0,10; 0,23] 25 (96,2 ^b)	20	0,44 [0,16; 1,58] 19 (95,0 ^b)	–
SUEs	26	k. A. 5 (19,2 ^b)	20	k. A. 1 (5,0 ^b)	k. A. ^c
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	26	3,72 [0,95; 6,77] 18 (69,2 ^b)	20	n. e. [9,24; n. b.] 3 (15,0 ^b)	6,55 [1,93; 22,30]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^d	26	k. A. 2 (7,7 ^b)	20	k. A. 0	n. b. k. A. ^c
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)				k. A.	
a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
b: eigene Berechnung					
c: Bei weniger als 10 Ereignissen wurde vom pU keine Auswertung durchgeführt.					
d: Abbruch eines oder beider Medikamente					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; 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 Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					