

IQWiG-Berichte – Nr. 748

**Abemaciclib
(Mammakarzinom;
Kombination mit einem
Aromatasehemmer) –
Addendum zum Auftrag A18-72**

Addendum

Auftrag: A19-24
Version: 1.0
Stand: 08.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Addendum zum Auftrag A18-72

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.03.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-24

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, NCT02246621

Keywords: Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02246621

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse	2
2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	7
2.3 Zusammenfassung.....	8
3 Literatur	11
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt	
Gesundheitszustand	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol	7
Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MID	Minimal important Difference
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	visuele Analogskala

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 A18-72 (Abemaciclib [Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie (Fragestellung A1) wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONARCH 3 eingeschlossen, in der die Kombination aus Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol direkt verglichen wird.

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30] und des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 [EORTC QLQ-BR23]), zum Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-5-Level [EQ-5D-5L]) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23) nach [2], die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Der G-BA hat das IQWiG mit einer Bewertung dieser Daten beauftragt.

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

2.1 Ergebnisse

Ausgangssituation im Dossier des pU

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 A Ereigniszeitanalysen zu der 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 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.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D-5L) hat der pU ebenfalls Responderanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung vorgelegt. 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.

Die vom pU gewählte Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung wurde in der Nutzenbewertung als nicht sachgerecht bewertet. Zum einen wurde 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 des pU, 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 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 darüber hinaus unabhängig von der oben beschriebenen Problematik der Operationalisierung zu, dass deren Validität nicht gezeigt ist. Der pU bezieht sich diesbezüglich auf die Arbeit von Pickard 2007 [4]. Diese ist jedoch nicht geeignet die Validität der MIDs zu zeigen [5].

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), zum Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D-5L) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23) nach [2]. Entsprechend der Kritik in der Dossierbewertung berücksichtigt er den Tod nicht als Ereignis und stuft die Verbesserung der Patientinnen in dem jeweiligen Instrument bzw. der jeweiligen Skala in der Beobachtungsphase nach dem Therapieabbruch als Verbesserung ein.

Die vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS) vorgelegten Auswertungen sind jedoch wie bereits in der Nutzenbewertung A18-72 beschrieben [1] unabhängig vom Umgang mit dem Ereignis Tod und einer Verbesserung nach dem Therapieabbruch nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Diese Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert (unter Verwendung einer MID von 7 oder 10 Punkten) werden daher ergänzend in Anhang A dargestellt. Wie in der Dossierbewertung A18-72 [1] beschrieben, ist die MMRM-Auswertung die für die Bewertung geeignete Auswertung.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird aus dem folgenden Grund als hoch eingestuft: Die Fragebogen werden lediglich bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung erhoben, wobei sich die medianen Behandlungsdauern zwischen den Therapiearmen stark unterscheiden (79 Wochen im Abemaciclib-Arm und 60 Wochen im Placeboarm). In der Studie MONARCH 3 haben die meisten Patientinnen wegen Krankheitsprogression abgebrochen, wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen ebenfalls unterscheiden (61 % im Abemaciclib-Arm und 77 % im Placeboarm). Dieser Abbruchgrund ist potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen in den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. 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.

Insgesamt können auf Basis der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Kaplan-Meier-Kurven für diese Endpunkte legt der pU nicht vor.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – 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 ^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 3					
Morbidity					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b					
Fatigue	327	25,02 [21,44; 28,14] 130 (39,8)	161	26,99 [22,32; 30,44] 53 (32,9)	1,12 [0,81; 1,54]; 0,506
Übelkeit und Erbrechen	327	n. e. [28,37; n. b.] 70 (21,4)	161	n. e. [24,92; n. b.] 37 (23,0)	0,79 [0,53; 1,18], 0,255
Schmerzen	327	29,26 [28,08; n. b.] 84 (25,7)	161	27,58 [24,92; n. b.] 44 (27,3)	0,82 [0,57; 1,19]; 0,293
Dyspnoe	327	29,52 [28,14; n. b.] 77 (23,5)	161	n. e. [26,20; n. b.] 30 (18,6)	1,11 [0,73; 1,70]; 0,625
Schlaflosigkeit	327	29,26 [27,85; n. b.] 80 (24,5)	161	27,91 [25,45; n. b.] 37 (23,0)	0,93 [0,63; 1,38]; 0,723
Appetitverlust	327	28,60 [28,14; n. b.] 85 (26,0)	161	n. e. 32 (19,9)	1,13 [0,75; 1,69]; 0,568
Obstipation	327	30,41 [28,54; n. b.] 65 (19,9)	161	27,91 [27,58; n. b.] 35 (21,7)	0,71 [0,47; 1,08]; 0,109
Diarrhö	327	25,22 [24,46; 31,27] 109 (33,3)	161	n. e. 25 (15,5)	2,23 [1,44; 3,45]; < 0,001
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^b					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	327	26,30 [24,85; 28,67] 119 (36,4)	161	27,91 [24,62; n. b.] 41 (25,5)	1,33 [0,93; 1,91]; 0,112
Brustsymptome	327	32,22 [n. b.] 30 (9,2)	161	n. e. [27,65; n. b.] 16 (9,9)	0,76 [0,41; 1,41]; 0,387
Armsymptome	327	25,48 [23,08; 28,14] 109 (33,3)	161	27,78 [25,38; n. b.] 37 (23,0)	1,41 [0,97; 2,05]; 0,069
Belastung durch Haarausfall			keine verwertbaren Daten ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

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 ^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	327	n. e. [26,60; n. b.] 97 (29,7)	161	n. e. [27,58; n. b.] 39 (24,2)	1,11 [0,76; 1,61]; 0,587
körperliche Funktion	327	28,67 [27,02; n. b.] 94 (28,7)	161	30,44 [26,20; n. b.] 47 (29,2)	0,90 [0,63; 1,27]; 0,536
Rollenfunktion	327	26,30 [22,26; 28,67] 122 (37,3)	161	28,27 [22,19; n. b.] 48 (29,8)	1,17 [0,84; 1,64]; 0,350
emotionale Funktion	327	29,98 [28,67; 32,22] 72 (22,0)	161	29,52 [29,52; n. b.] 33 (20,5)	0,87 [0,57; 1,32]; 0,500
kognitive Funktion	327	28,37 [26,56; 29,79] 105 (32,1)	161	25,22 [21,14; n. b.] 55 (34,2)	0,80 [0,57; 1,11]; 0,174
soziale Funktion	327	29,52 [28,93; n. b.] 95 (29,1)	161	28,14 [27,58; 30,35] 40 (24,8)	1,02 [0,70; 1,48]; 0,912
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^d					
Körperbild	327	28,64 [26,27; n. b.] 90 (27,5)	161	29,52 [29,52; n. b.] 26 (16,1)	1,55 [1,00; 2,40]; 0,047
sexuelle Funktion	327	n. e. 52 (15,9)	161	n. e. 16 (9,9)	1,39 [0,80; 2,44]; 0,242
sexueller Genuss			keine verwertbaren Daten ^c		
Zukunfts- perspektive	327	n. e. 65 (19,9)	161	n. e. 27 (16,8)	1,07 [0,68; 1,68]; 0,765

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Fortsetzung)

<p>a: HR und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test vermutlich ohne Stratifizierungsfaktoren</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>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.</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; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>
--

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

Für die Skala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Nachteil von Abemaciclib. Für alle weiteren Endpunkte zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Dies entspricht insgesamt dem Ergebnis der in der Dossierbewertung A18-72 herangezogenen MMRM-Analyse [1].

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23)

Es zeigt sich für die Skala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Nachteil von Abemaciclib. Für alle weiteren Skalen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Durch die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Vergleich zu dem Ergebnis der in der Dossierbewertung A18-72 [1] herangezogenen MMRM-Analyse zeigt sich damit ein zusätzlicher Nachteil von Abemaciclib.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Körperbild 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.

2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 2 fasst die Resultate unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 2: 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 ^a
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Diarrhö (EORTC QLQ-C30) ▪ Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
	gesundheitsbezogene Lebensqualität: Körperbild (EORTC QLQ-BR23) Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: ▪ SUEs ▫ Alter \geq 65 Jahre Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3) ▫ Alter $<$ 65 Jahre Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Alter \geq 65 Jahre Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Neutropenie (CTCAE-Grad \geq 3) ▫ Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ▪ Abbruch wegen UEs ▫ Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a: Änderungen im Vergleich zu der Dossierbewertung A18-72 sind fett markiert. 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau der Bewertung von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol zeigen sich auch unter Berücksichtigung der nachgereichten Ereigniszeitanalysen zu der Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften

Verschlechterung der Symptome bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiterhin bei mehreren Endpunkten Anhaltspunkte bzw. Hinweise auf einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs weiterhin einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer aus der Dossierbewertung A18-72 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-72 und des vorliegenden Addendums.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiert Brustkrebs^b			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Hinweis auf einen geringeren Nutzen ^c
A2 ^d	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Zusatznutzen nicht belegt
B1 ^d	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^e, 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. 	Zusatznutzen nicht belegt
B2 ^d	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^f .	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 ≥ 2 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>

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-72 [online]. 30.01.2019 [Zugriff: 06.02.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 718). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-72_Abemaciclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Lilly Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 718: Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Aromatasehemmer); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-72. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/410/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 26.10.2018 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/410/#dossier>.
4. 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.
5. 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.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand

Tabelle 4: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Zeit bis zum Ereignis) – 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 ^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 3					
Morbidität					
Gesundheitszustand					
EQ-5D-5L VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^b	327	28,54 [27,55; 32,28] 95 (29,1)	161	27,68 [22,39; n. b.] 53 (32,9)	0,75 [0,54; 1,06]; 0,098
EQ-5D-5L VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^b	327	28,54 [26,60; 32,28] 94 (28,7)	161	27,68 [22,39; n. b.] 53 (32,9)	0,74 [0,53; 1,04]; 0,080
<p>a: HR und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test vermutlich ohne Stratifizierungsfaktoren</p> <p>b: Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 7 beziehungsweise 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					