

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Abhängigkeit der Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^c, 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.
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^d .
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant auch nach einer vorausgegangenen Therapie mit Aromatasehemmern. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, das auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>d: Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

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

Ergebnisse

Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie

Studienpool und Studiencharakteristika

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Gesamtüberleben

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

Symptomatik

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

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

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

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

SUEs

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

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

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

Abbruch wegen UEs

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

Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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-Analogon weitergeführt wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet jedoch nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>

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