

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender
Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. Februar 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V
Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)**

**veröffentlicht am 1. Februar 2019
Vorgangsnummer 2018-11-01-D-400
IQWiG Bericht Nr. 718**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Abemaciclib (Verzenio®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Dies ist die frühe Nutzenbewertung des dritten, derzeit zugelassenen CDK4/6 Inhibitors. Abemaciclib ist zugelassen in der Erst- und der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms in Kombination mit antihormoneller Therapie. Inhalt dieses Verfahrens ist die frühe Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG	
	ZVT	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie postmenopausal	Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifen		beträchtlich	Hinweis	geringer	Hinweis
Erstlinie prä- oder perimenopausal	Tamoxifen in Kombination mit der Ausschaltung der Ovarialfunktion		-	-	nicht belegt	-
ab Zweitlinie postmenopausal	Anastrozol, Exemestan, Exemestan + Everolimus, Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifen	nicht-viszerale Metastasen	beträchtlich	-	nicht belegt	-
		viszerale Metastasen	erheblich	-		
ab Zweitlinie prä- oder perimenopausal	endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes		beträchtlich	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung bei den postmenopausalen Patientinnen ist MONARCH-3, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Abemaciclib + Letrozol/Anastrozol vs Letrozol/Anastrozol. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften in Bezug auf die endokrine Therapie, es fehlt allerdings der Hinweis auf die Empfehlungen zur inzwischen etablierten Kombination mit CDK4/6 Inhibitoren.
- Bei postmenopausalen Patientinnen führt die Kombination von Abemaciclib + Aromatasehemmer gegenüber Aromatasehemmer zur signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 13,4 Monate; HR 0,54), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch höheren Einsatz gezielter Arzneimittel in der Progressionstherapie im Placebo-Arm möglicherweise unterschätzt.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen ist im Abemaciclib- viel höher als im Kontroll-Arm, **58,4** vs **25,9%**. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib ist Diarrhoe bei 82,3% aller Patientinnen und im CTCAE Grad 3/4 bei 9,5%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind inzwischen drei CDK4/6 Inhibitoren zur Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie zugelassen. Für die genauere Einordnung sind längere Verlaufsbeobachtungen der einzelnen Substanzen und direkt vergleichende Studien erforderlich.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebsspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [1].

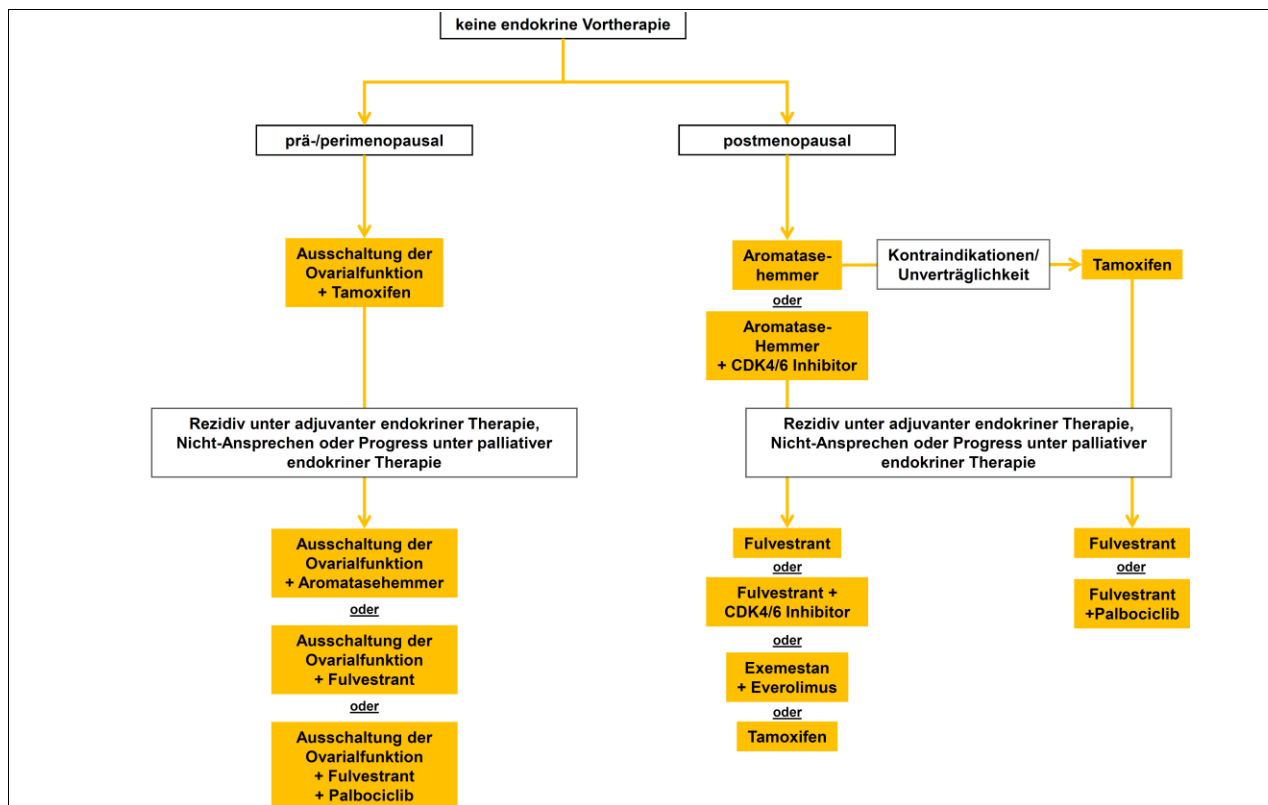
Entscheidend für Prognose und Therapie sind Ausbreitung der Erkrankung und Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Tumorbiologie, der Erkrankung und Patienten-spezifischen Faktoren (Komorbidität, Allgemeinzustand, Patientenwunsch) sowie an der Vortherapie [2, 3, 4, 5].

3. Stand des Wissens

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20% der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die kausale Therapie wird von der Biologie der Erkrankung und Patienten-bezogenen Faktoren bestimmt. Eine kleine Gruppe von Patientinnen präsentiert sich mit primär metastasiertem Krankheitsbild.

Bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom steht nach nationalen und internationalen Leitlinien die endokrin-basierte Therapie an erster Stelle [4, 5], siehe [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei HR positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [4]



Im Vergleich zur Chemotherapie sind die Nebenwirkungen der endokrinen Therapie meistens geringer. Die endokrine Therapie bei Fernmetastasen wird bis zum Progress oder dem Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen fortgeführt.

In den letzten Jahrzehnten gab es wenige Fortschritte in der endokrinen Therapie des HR+, HER2-Mammakarzinoms. Eine Erweiterung der Therapieoptionen erfolgte in den letzten Jahren durch die Kombination von antihormonell wirksamen Arzneimitteln mit Substanzen, die gezielt Signalübertragungswege in den Tumorzellen hemmen und die Resistenz gegen endokrine Therapie überwinden können. Dazu gehört die Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. CDK4 und CDK6 gehören zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Die Interaktion von Cyclin mit CDK4 und CDK6 fördert über die Hyperphosphorylierung des Retinoblastom-Genproduktes den Übergang aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus. Alterationen im CyclinD-CDK4/6-Rb-Signalübertragungsweg sind häufig mit endokriner Resistenz beim HR-positivem Mammakarzinom assoziiert. Die aktuellen Daten aus klinischen Studien zur Kombination mit Aromatasehemmern sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern in der endokrinen Erstlinientherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Finn, 2016 [6] Dossier AM-NOG	ER+/HER2-, Erstlinie	Letrozol	Letrozol + Palbociclib	666	34,7 vs 42,1 ⁶ p = 0,004	14,5 vs 27,6 0,57 ⁷ p < 0,0001	
Hortobagyi, 2016 [7] Dossier AM-NOG	ER+, HER2-, Erstlinie	Letrozol	Letrozol + Ribociclib	668	37,1 vs 52,7	16,0 vs 25,3 0,57 p < 0,001	33,0 vs n.e. ⁸ 0,75 p = 0,059
Goetz, 2017 [8], Sledge 2019 [9], Dossier AM-NOG	ER+/HER2-, Erstlinie post-menopausal	Letrozol/ Anastrozol	Letrozol/ Anastrozol + Abemaciclib	493	45,5 vs 61 p = 0,003	14,8 vs 28,2 0,54 p < 0,001	n.e. vs n.e. 1,07 n. s. ⁹

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht erreicht;

Abemaciclib wurde von der FDA im September 2017, von der EMA im September 2018 zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit endokriner Therapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Abemaciclib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie und vom Menopausenstatus entsprechen teilweise den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren werden auch Kombinationen von Aromasehemmern mit Palbociclib oder Ribociclib von den Fachgesellschaften empfohlen. Dieser aktuellen Entwicklung wird die Festlegung der ZVT durch den G-BA nicht gerecht. Auch bei prämenopausalen Patienten sind Aromatasehemmer wirksam und damit eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung bei den postmenopausalen Patientinnen ist MONARCH-3, eine internationale, multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie bei Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Abemaciclib. Die beteiligten Zentren konnten sich für einen der beiden zugelassenen, nicht-steroidalen Aromatasehemmer entscheiden. 79,1% der Patientinnen erhielten Letrozol.

Crossover war im Design nicht vorgesehen. Basis dieses Verfahrens sind die Daten des Dossiers des pU mit Datenschnitt vom 3. November 2017.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8, 9].

Daten randomisierter Studien zur Kombination von Abemaciclib bei prämenopausalen Patientinnen oder nach endokriner Vortherapie liegen nicht vor.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei postmenopausalen Patientinnen führt Abemaciclib nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.

Ein Crossover zu Abemaciclib bei Progress im Kontrollarm war im Studiendesign nicht vorgesehen. Allerdings erhielten 23,6% der Patientinnen im Kontrollarm im weiteren Therapieverlauf eine gezielte Therapie, verglichen mit 10,4% im Abemaciclib-Arm. Eine Aufschlüsselung der gezielten Therapie, z. B. Everolimus oder andere CDK4/6 Inhibitoren, findet im Dossier nicht statt.

Dadurch kann die Verlängerung der Überlebenszeit zuungunsten des Abemaciclib-Arms verzerrt werden.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Bei den postmenopausalen Patientinnen wurde die progressionsfreie Überlebenszeit um 13,4 Monate (HR 0,54) verlängert.

Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit führt auch zur Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung nebenwirkungsreicherer Therapien mit Zytostatika (**41,8** vs **30,8** Monate).

Die Ansprechraten lagen im Abemaciclib-Arm signifikant höher als im Kontroll-Arm (**61,0** vs **45,5** %). Diese Auswertung fehlt im Dossier des pU. Einschränkend ist anzumerken, dass ein Teil der Patientinnen keine messbare Tumorerkrankung hatte, z. B. beim Vorliegen ossärer Metastasen als alleiniger Manifestation.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in MONARCH-3 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und dem spezifischen Brustkrebs-Modul QLQ-BR23 erhoben. Hier zeigte sich in allen Kategorien kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dies bedeutet auch, dass sich in der Kombinationsbehandlung trotz höherer Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patientinnen nicht verschlechtert hat.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten viel häufiger im Abemaciclib- als im Kontroll-Arm auf, **58,4 vs 25,9%**. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib war Diarrhoe bei 82,3% aller Patientinnen. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie (22%), Diarrhoe (9,5%), Anämie (7%) und Anstieg der Transaminasen (6,1%). Die Rate febriler Neutropenien lag unter 1,0%.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen waren bei 46,5% der Patientinnen erforderlich. 25,1% der Patienten im Abemaciclib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, verglichen mit 4,3% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten und von medizinischen Fachexperten erstellt. Bei den Endpunkten fehlt dem IQWiG weiterhin eine Methodik zur Erfassung der Morbidität, hier insbesondere des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Therapie. Diese Parameter sind patientenrelevant.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Abemaciclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].

ESMO-MCBS v1.1 Abemaciclib Zweitlinientherapie: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Abemaciclib ist nach Palbociclib und Ribociclib der dritte, von der EMA zugelassene CDK4/6 Inhibitor, der in Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden kann.

Das Wirksamkeitsmuster der CDK4/6 Inhibitoren ist sehr ähnlich:

- Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,5 – 0,6, entsprechend fast einer Verdopplung der mittleren progressionsfreien Überlebenszeit, bei Abemaciclib in allen präspezifizierten Subgruppen
- Erhöhung der Remissionsrate
- keine Verlängerung der Überlebenszeit, bei allerdings bisher zu kurzer Nachbeobachtungszeit und leider auch auf der Basis von Zulassungsstudien, deren primärer Endpunkt nicht die Verlängerung der Überlebenszeit war
- keine Verschlechterung der Lebensqualität

- Hämatotoxizität mit Neutropenie im CTCAE Grad 3/4 ohne hohe Raten febriler Neutropenien.

Bei Abemaciclib kommt neben den klassenspezifischen Nebenwirkungen die Diarrhoe dazu. Die Fachinformation enthält Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoe in Abhängigkeit vom Schweregrad. Eine exploratorische Analyse der MONARCH-3 Studie zeigt allerdings, dass das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit Diarrhoe innerhalb von 7 Tagen überdurchschnittlich gegenüber dem Placebo-Arm verlängert wurde (HR 0,49).

Wir haben jetzt die Wahl zwischen drei CDK4/6 Inhibitoren. Zur differenzierten, patienten-orientierten Bewertung sind direkte Vergleiche erforderlich.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Costa A, Norton L et al.: 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 31:244-259, 2017. DOI: [10.1016/j.breast.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.001)
6. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1925-1936, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303)
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 375:1738-1748, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709)
8. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 35:3638-3646, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155)
9. Johnston S, Martin M, di Leo A et al.: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 5:5, eCollection 2019, 2019. DOI: [10.1038/s41523-018-0097-z](https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z)
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüttner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Dr. F. Overkamp (OncoConsult Hamburg), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und

Poliklinik, Essen) Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

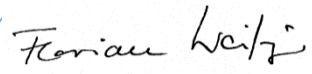

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttnel
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand