

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. März 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Abemaciclib
(Kombination mit Fulvestrant, Neubewertung nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 1. März 2022

Vorgangsnummer 2021-12-01-D-754

IQWiG Bericht Nr. 1304

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
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute, frühe Nutzenbewertung von Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination mit Fulvestrant erfolgt nach Ablauf der im zweiten Verfahren festgelegten Frist von 16 Monaten. Abemaciclib ist zugelassen zur Therapie von Patient*innen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, und für Patient*innen nach vorangegangener endokriner Therapie. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombination mit Fulvestrant. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen und zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Postmenopausal, keine vorherige endokrine Therapie	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen – als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor.	beträchtlich	Beleg	-	nicht belegt	Anhaltspunkt
Postmenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie	Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Exemestan + Everolimus, Fulvestrant oder Tamoxifen - als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor.	beträchtlich	Beleg	viszerale Metastasen	beträchtlich	Beleg
				nicht-viszerale Metastasen	geringer	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Datenlage hat sich seit dem letzten Verfahren der frühen Nutzenbewertung kaum geändert.
- In der Versorgung findet die Therapieentscheidung zwischen endokriner Monotherapie und der Kombination mit einem CDK4/6 Inhibitor statt. Formal müsste Fulvestrant + Abemaciclib mit den anderen Kombinationen verglichen werden.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Fulvestrant + Abemaciclib vs Fulvestrant bei den postmenopausalen Patientinnen ist die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie MONARCH-2.
- Die Kombination von Fulvestrant + Abemaciclib führte gegenüber Fulvestrant zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und in der Gesamtstudie zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Subgruppenbildung in Erst- vs Zweitlinientherapie führt mehr zu Verwirrung als zur Klärung des Zusatznutzens.
- Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen ist im Abemaciclib-Arm viel höher als im Kontroll-Arm. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib ist die Diarrhoe. Hier ist inzwischen ein differenziertes Nebenwirkungsmanagement etabliert.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

CDK4/6 Inhibitoren sind inzwischen Standard in der endokrin-basierten Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms. Bezüglich der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich jetzt auch in MONARCH-2 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib.

2. Einleitung und Stand des Wissens

Ausgangs- und Datenlage haben sich seit unserer letzten, ausführlichen Stellungnahme nicht grundlegend geändert [1].

Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind oral wirksame, selektive Inhibitoren von CDK4 und CDK6. Sie binden an die ATP-Bindungsstelle in den Proteinkinasen und blockieren damit die Phosphorylierung des Rb-(Retinoblastom-)Proteins. Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib hemmen den Cyclin-D-CDK4/6 Komplex in ähnlicher Weise, unterscheiden sich aber in der selektiven Hemmung von CDK4 bzw. CDK6. Das kann zu Unterschieden der Wirksamkeit führen und Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum erklären.

Erste Daten wurden nach mittleren Beobachtungsdauern von 1½ bis 2 Jahren publiziert und dienten als Grundlage der Zulassungen, u. a. durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) [4, 5]. Mit längerer Beobachtungsdauer haben sich die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit konsolidiert. Die Unreife der Daten war auch die Begründung für die zweimalige Befristung der frühen Nutzenbewertung von Abemaciclib.

Daten aller zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren beim fortgeschrittenen oder metastasierten HR+ Mammakarzinom in Kombination mit Fulvestrant

Studie ¹	Patienten Design	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜL ⁵ HR
PALOMA-3 [2],	Zweitlinie, unabhängig vom Menopausenstatus	Fulvestrant	Fulvestrant + Palbociclib	521	8 vs 19 ⁶	4,6 vs 9,5 0,46 ⁷ p < 0,0001	28,0 vs 34,9 0,81 p = 0,09
MONALEESA-3 [3]	Erst- und Zweitlinie, postmenopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Ribociclib	726	29 vs 41	12,8 vs 20,5 0,59 p < 0,001	41,5 vs 53,7 0,73 (0,59-0,90)
MONARCH-2 [Dossier]	Erst- und Zweitlinie, postmenopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	667			37,3 vs 46,7 0,76 p = 0,0137
	Erstlinie, postmenopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	374		11,1 vs 16,4 0,596 p < 0,0001	37,3 vs 44,0 0,82 n. s. ⁸
	Zweitlinie, postmenopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	210		6,8 vs 16,1 0,476 p < 0,001	34,8 vs 48,8 0,67 p = 0,0365

MONARCH-plus [Dossier]	Erstlinie, post- menopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	121		5,7 vs 11,4 0,63 p = 0,0382	n.e. vs n.e. ⁹ 0,56 p = 0,091
	Zweitlinie, post- menopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	34		5,6 vs 15,8 0,34 p = 0,0087	n.e. vs n.e. 0,45 n. s.

¹ N - Anzahl Patient*innen; 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 signifikant;

3. Dossier und Bewertung von Abemaciclib

3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem ersten Verfahren zu Abemaciclib bezüglich der endokrinen Monotherapie übernommen und jetzt die Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ergänzt.

3. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-2 zum Vergleich von Fulvestrant + Abemaciclib vs Fulvestrant. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5]. Datenschnitt für die finale Analyse war der 20. 6. 2019.

Ergänzt werden die Daten jetzt durch die Auswertung der Studie MONARCH-plus. Diese Studie wurde in Brasilien, China, Indien und Südafrika durchgeführt.

3. 3. Patienten-relevante Endpunkte

3. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich in der Gesamtstudie MONARCH-2 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib. In der Auswertung der Subpopulationen ist der Unterschied nur bei den Patient*innen nach endokriner Vortherapie signifikant. Die Ergebnisse aus MONARCH-plus decken sich mit den Ergebnissen aus MONARCH-2, auch bezüglich der Signifikanz der Unterschiede in der Erst- und Zweitlinientherapie.

3. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Daten haben sich seit der letzten Auswertung nicht geändert.

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

Die Daten haben sich seit der letzten Auswertung nicht geändert.

3. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Daten haben sich seit der letzten Auswertung nicht geändert. Es werden keine neuen Signale in Bezug auf Langzeittoxizität berichtet.

3. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er unterscheidet sich vom letzten Bericht dahingehend, dass jetzt die Diskussion über Patient*innen mit viszeralen Metastasen als eine Subpopulation wieder aufgenommen wird. Diese Definition ist biologisch schwer nachvollziehbar. Diese Subgruppenbildung wird bei keinem anderen CDK4/6-Inhibitor vorgenommen. Aus klinischer Sicht ist die viszerale Metastasierung kein prädiktiver Marker für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Die viszerale Metastasierung wird eher als Parameter für ein fortgeschrittenes, metastatisches Wachstum wahrgenommen.

4. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche 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 [6, 7].

ESMO-MCBS v1.1 für Abemaciclib: 4

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Inzwischen wurden drei Arzneimittel aus der Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) zugelassen [8]. Alle drei Arzneimittel führen zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (primärer Endpunkt der Studien), je nach Patientenkollektiv zwischen 4 – 14 Monate. In den bisher publizierten Studien liegt die Hazard Ratio jeweils zwischen 0,4 und 0,6.

Mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigen jetzt die Ergebnisse mehrerer Studien eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (sekundärer Endpunkt) durch die Kombinationstherapie [13]. Die Kombination eines CDK4/6 Inhibitors mit einer endokrinen Therapie ist der etablierte, neue Standard für metastasierte postmenopausale Patientinnen mit HR+ Mammakarzinom.

Abemaciclib führt in Kombination mit Fulvestrant zur Erhöhung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Die Fortsetzung der Subgruppenbildung in Erst- vs Zweitlinientherapie ist artifiziell und führt mehr zu Verwirrung als zur Klärung des Zusatznutzens.

Bei Abemaciclib kommt neben den klassenspezifischen Nebenwirkungen die Diarrhoe dazu. Die Fachinformation enthält Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoe in Abhängigkeit vom Schweregrad.

Die Zulassungsstudie untersuchte die Wirksamkeit von Abemaciclib in Kombination von Fulvestrant sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Patientinnen und sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie. Dadurch ergeben sich relativ kleine Subgruppen, die jeweils nicht auf das Erreichen eines eigenen Endpunktes ausgerichtet waren.

In Klinik und Praxis haben wir jetzt die Wahl zwischen drei CDK4/6 Inhibitoren, die ähnliche Wirksamkeit aber unterschiedliche Nebenwirkungen zeigen. Zur differenzierten, Patienten-orientierten Bewertung sind direkte Vergleiche erforderlich.

6. Literatur

1. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/abemaciclib/abemaciclib-fulvestrant-dgho-stellungnahme-20200706.pdf>
2. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al.: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 379:1926-1936, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810527](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527)
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al.: Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol 32:101-1024, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.05.353](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353)
4. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al.: MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 35:2875-2884, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585)
5. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al.: The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 6:116-124, 2019. DOI: [10.1001/jamaoncol.2019.4782](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782)
6. 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)
7. 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)
8. CDK4/6 Inhibitoren beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom: Einer, keiner – oder irgendeiner? DGHO August 2019. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/cdk4-6-inhibitoren-beim-mammakarzinom/cdk4_6-inhibitoren-20190812_final_ii.pdf

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie


Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Geschäftsführender Vorsitzender


Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Vorsitzender


Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand


Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand