

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. August 2022

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

Abemaciclib

**(neues Anwendungsgebiet: adjuvante endokrine Kombinationstherapie
beim HR+ / HER2- Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko**

veröffentlicht am 1. August 2022

Vorgangsnummer 2022-05-01-D-811

IQWiG Bericht Nr. 1394

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. Invasive krankheitsfreie Überlebenszeit
 - 4.3.2.2. Lebensqualität
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination ist das erste Verfahren zum CDK4/6-Inhibitor in der adjuvanten Therapie des frühen, Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms. Abemaciclib ist zugelassen in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hohem Rezidivrisiko. 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	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Prämenopausal	Tamoxifen, ggf. mit Ausschaltung der Ovarialfunktion	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt
Postmenopausal	Aromatase-Inhibitor / Tamoxifen allein oder in Kombination	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
Männer	Tamoxifen	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Stand des Wissens. Die ebenfalls in der adjuvanten Therapie des HR+ Mammakarzinoms eingesetzten Bisphosphonate sind in dieser Indikation nicht zugelassen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Abemaciclib + endokrine Therapie vs endokrine Therapie bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko ist MONARCH-E, eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie.
- Die Kombination von Abemaciclib + endokrine Therapie führte gegenüber endokriner Therapie zur Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens. Der Unterschied war bei prä- und bei postmenopausalen Patientinnen signifikant. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert, allerdings ist die Zahl der bisher eingetretenen Ereignisse zu niedrig für eine reife Auswertung.
- Die Lebensqualität wurde durch Abemaciclib verschlechtert und erreichte 6 Monate nach Ende der zweijährigen Therapie das Niveau des Kontrollarms der endokrinen Therapie.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war 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 endokriner Therapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

Abemaciclib gehört jetzt zum Standard der erweiterten, adjuvanten endokrinen Therapie bei Pat. mit invasivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Die Abwägung des individuellen, erhofften Nutzens durch Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit gegenüber den Nebenwirkungen mit Verschlechterung der Lebensqualität während der zweijährigen Behandlungsdauer, erfolgt individuell.

2. Einleitung

Basis der adjuvanten Therapie beim Östrogen-und/oder Progesteronrezeptor-positiven (HR+), invasiven Mammakarzinom ist die endokrine Therapie. Tamoxifen oder Aromatasehemmer reduzieren die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [1-4].

Zusätzliche (neo)adjuvante Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko beim frühen Mammakarzinom [5-8]. Der individuelle Nutzen ist abhängig von der Tumorbiologie, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von der Komorbidität. Eine Indikation zur Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als das Risiko durch akute Nebenwirkungen und Spätschäden. Dies erfordert eine differenzierte Aufklärung der Pat., v.a. falls der zu erwartende Nutzen nur gering ist.

Darüber hinaus verlängert eine adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarialsuppression [9-12]. Allerdings ist bisher in der EU kein Bisphosphonat in dieser Indikation zugelassen.

3. Stand des Wissens

Eine Erweiterung der Therapieoptionen in der endokrinen Therapie des HR+ Mammakarzinoms 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.

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 [13].

Abemaciclib ist zugelassen zur Therapie von Pat. mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, und für Pat. nach vorangegangener endokriner Therapie. Daten zu Abemaciclib in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Abemaciclib in der adjuvanten Therapie des HR+ Mammakarzinoms bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Invasives KFÜ ² HR ³	ÜL ⁴ HR
--------	------	-----------	---------------	----------------	---	-----------------------

MONARCH-E [14, 15]	Alle	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Abemaciclib	5120	n.e. vs n.e. ^{5, 6} 0,68 ⁷ p < 0,0001	
	Frauen, prämenopausal	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Abemaciclib	1088	n.e. vs n.e. 0,52 p = 0,0003	n.e. vs n.e. 1,46 p = 0,3217
	Frauen, postmenopausal	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Abemaciclib	2548	n.e. vs n.e. 0,74 p = 0,0102	n.e. vs n.e. 0,91 p = 0,7381
	Männer	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	19	n.e. vs n.e.	n.e. vs n.e.

¹ N - Anzahl Pat.; ² invasives KFÜ – Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) oder Tod jeglicher Ursache; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. - nicht signifikant; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Abemaciclib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-E zum Vergleich von endokriner Therapie + Abemaciclib vs endokriner Therapie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [14, 15].

Die finale IDFS-Analyse erfolgte am 8. Juli 2020.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

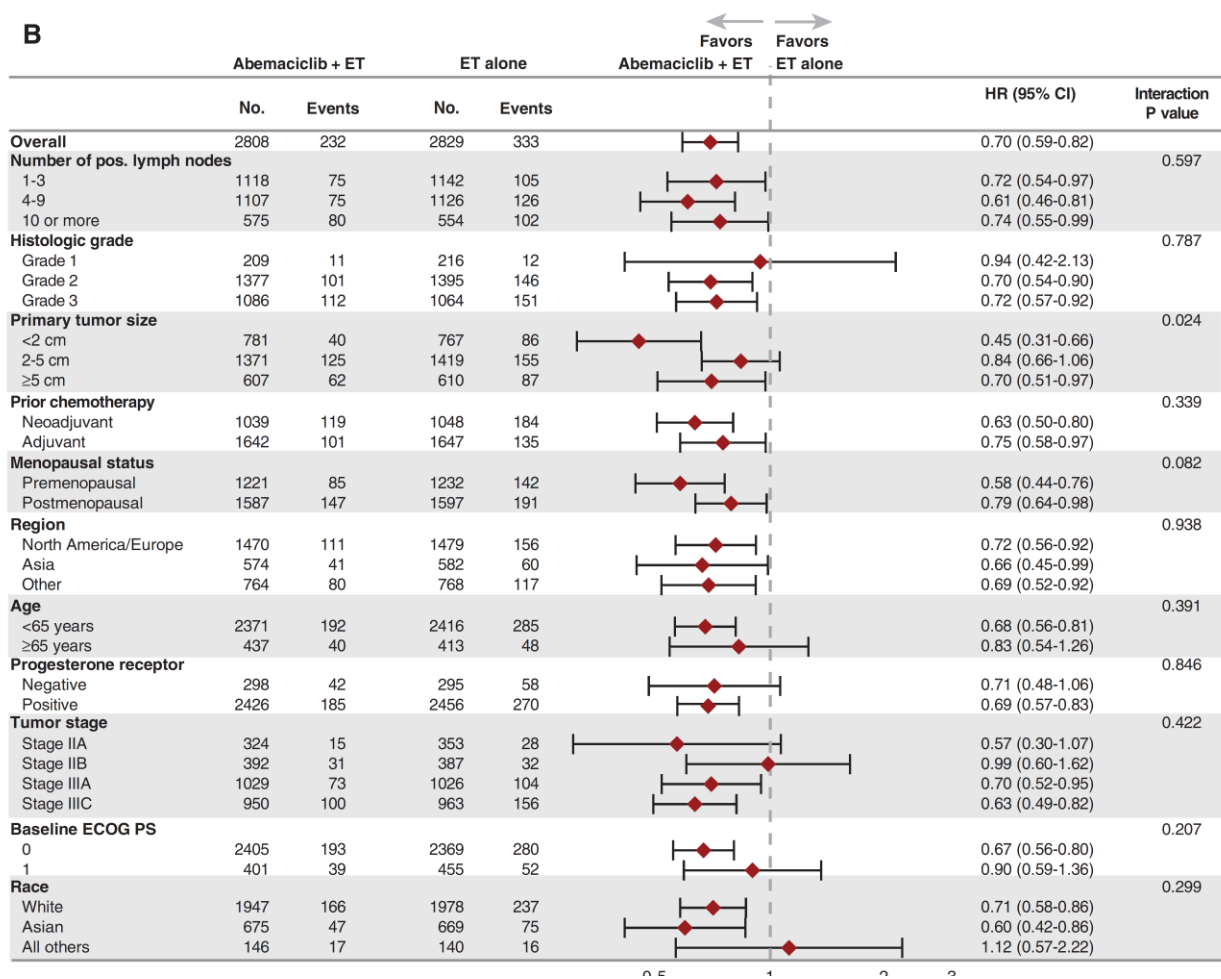
Gesamtüberlebenszeit ist der entscheidende Endpunkt bei Pat. mit Mammakarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit ist beim Mammakarzinom erfreulich lang. Die finale Auswertung soll nach 650 Ereignissen erfolgen. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers waren 142 Ereignisse eingetreten. Bisher zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Invasives krankheitsfreies Überleben

Die invasive krankheitsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Parameter ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) oder Tod jeglicher Ursache. Hier zeigte sich in der Gesamtstudienpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib. Der Unterschied war deutlicher bei prämenopausalen als bei postmenopausalen Patientinnen. In der Analyse präspezifizierter, prognostischer und prädiktiver Parameter zeigen sich Unterschiede in der Wirksamkeit von Abemaciclib, siehe Abbildung 1 [15].

Abbildung 1: Subgruppenanalyse aus MONARCH-E [15]



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

Die Erfassung von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS, FACIT, FACT-ES und ESS 18, FACT-B. Die Daten wurden bis 12 Monate nach Behandlungsende erfasst.

Hierbei zeigt sich durchgehend in den verschiedenen Scores eine Verschlechterung der Lebensqualität im Abemaciclib-Arm, die sich nach Ende der Therapie innerhalb von 6 Monaten zurückbildet.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag mit 50% vs 16% signifikant höher im Abemaciclib-Arm als in der Kontrolle. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade, die häufiger unter Abemaciclib auftraten, waren Diarrhoe (83,5%), Neutropenie (45,8%), Fatigue (40,6%), Leukozytopenie (37,6%), abdominelle Schmerzen (35,5%), Übelkeit (39,5%), Erbrechen (17,6%), Thrombozytopenie (13,4%), Transaminasenerhöhung (12,3%), Appetitlosigkeit (11,8%) und Alopezie (11,2%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen betrug im Abemaciclib-Arm 6,5% versus 1,1% in der Kontrolle.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Auswertung zu den Parametern von Lebensqualität und von Patient-Reported Outcome werden nicht ausgewertet, weil sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 12 Monate erhoben wurden. Es wird verlangt, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Das ist in dieser Form nicht sinnvoll.

5. 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 kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [16].

ESMO-MCBS v1.1 für Abemaciclib: A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Dies ist das erste Verfahren zu einem Arzneimittel aus der Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) in der adjuvanten Therapie. Bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko führte die Kombination von Abemaciclib + endokrine Therapie gegenüber endokriner Therapie zu einer signifikanten Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Endpunkte

Das invasive krankheitsfreie Überleben ist als Endpunkt geeignet. Es bildet die antineoplastische Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms angemessen ab. Die Gesamtüberlebenszeit ist der höher zu bewertende Endpunkt. Er ist aber aufgrund der sehr langen, hier erforderlichen Nachbeobachtungszeit für Studien beim Mammakarzinom in der adjuvanten Situation nicht geeignet.

Subgruppen

Das Mammakarzinom gehört zu den bestuntersuchten Neoplasien in Bezug auf die Identifikation prognostischer und auch prädiktiver Faktoren. Bei dieser frühen Nutzenbewertung wurde der Fokus auf Menopausenstatus und Geschlecht gelegt. Das ist angemessen, weil die Art der endokrinen Vergleichstherapie sich in diesen Subgruppen unterscheidet. Sowohl bei prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Patientinnen zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib. Der Unterschied ist größer bei den prä- als bei den postmenopausalen Patientinnen.

Eine weitere relevante Subgruppe ist das Krankheitsstadium. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im invasiven KFÜ nur bei Pat. im Stadium III, siehe Abbildung 1. MONARCH-E war nicht gepowert zum Nachweis eines solchen Unterschieds in den verschiedenen Krankheitsstadien. Diese Analyse kann aber in den Patientengesprächen zur Entscheidungsfindung beitragen.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht den Erfahrungen zum Einsatz von Abemaciclib in der metastasierten Situation. Am häufigsten treten Diarrhoe, Neutropenie und Fatigue auf. Die Fachinformation enthält Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoe in Abhängigkeit vom Schweregrad.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Pat. wird durch Abemaciclib in allen eingesetzten Fragebögen verschlechtert und normalisiert sich erst nach Ende der zweijährigen Therapie. Wir halten diese Auswertungen für relevant im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Die im IQWiG geforderte, lebenslange Nachbeobachtung der Pat. ist nicht zielführend. Das Verzerrungspotenzial von Parametern der Lebensqualität und von PRO durch Mammakarzinom- und Abemaciclib-unabhängige Einflussfaktoren steigt mit höherem Lebensalter und ist kaum interpretierbar.

Eine Langzeitbeobachtung neuer Arzneimittel in Bezug auf unerwünschte Ereignisse ist dagegen sinnvoll, siehe das Risiko von Zweitneoplasien nach bestimmten Zytostatika oder nach Lenalidomid.

Abemaciclib gehört jetzt zum Standard der erweiterten, adjuvanten endokrinen Therapie bei Pat. mit invasivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Die Abwägung des individuellen, erhofften Nutzens durch Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit gegenüber den Nebenwirkungen mit Verschlechterung der Lebensqualität während der zweijährigen Behandlungsdauer erfolgt individuell.

6. Literatur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378:771-784, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
2. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386:1341-1352, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
3. Davies C, Pan H, Godwin J et al.: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805-816, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)
4. Eisen, A., et al., Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer. Evidence-based series, 2014: p. 1-21.
5. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
6. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
7. 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
8. 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>
 9. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group: Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 386:1353-1361, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)
 10. Coleman, R., et al., Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 15:997-1006, 2014. DOI:
 11. Ben-Aharon I, Vidal L, Yerushalmi R et al.: Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy--effect on survival: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 8:e70044.867, 2013. DOI: [10.1371/journal.pone.0070044](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070044)
 12. Coleman, R., et al., Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 386:1353-1361, 2015. DOI:
 13. DGHO, AGO, DGGG, DGS: CDK4/6-Inhibitoren beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom: Einer, keiner – oder irgendeiner? August 2019. file:///C:/B6rmann/Downloads/CDK4_6%20Inhibitoren%2020190812_Final_II.pdf
 14. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al.: Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol 38:3987-3998, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.02514](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514)
 15. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al.: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol 32:1571-1581, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.09.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015)
 16. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-307-1>

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), 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



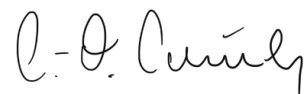
Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Vorsitzender



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



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand