

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

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

PD Dr. med. Ingo Tamm
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

6. Juli 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

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

veröffentlicht am 15. Juni 2020

Vorgangsnummer 2020-03-15-D-531

IQWiG Bericht Nr. 927

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. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Diese erneute, frühe Nutzenbewertung von Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination mit Fulvestrant erfolgt nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist von 10,5 Monaten. Abemaciclib ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, und für Patientinnen nach vorangegangener endokriner Therapie. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombination mit Fulvestrant. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Postmenopausal, keine vorherige endokrine Therapie	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen	beträchtlich	-	geringer	Anhaltspunkt
Postmenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie	Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Exemestan + Everolimus, Fulvestrant oder Tamoxifen	beträchtlich	-	gering	Hinweis
Prä- und perimenopausal, nach vorheriger endokriner Therapie	endokrine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich		geringer	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Bildung von Subgruppen auf der Basis von Erst- und Zweitlinientherapie und aufgrund des Menopausenstatus ist biologisch und medizinisch nur schlecht begründbar. Bei Einsatz derselben Arzneimittel ist ein spätes Rezidiv unter adjuvanter endokriner Therapie therapeutisch nicht wesentlich anders als ein Rezidiv unter endokriner Therapie in der initialen, metastasierten Phase zu bewerten. Viele, als prä- und perimenopausal klassifizierte Patientinnen sind funktionell postmenopausal durch den parallelen Einsatz von GnRH-Analoga.
- 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 führt gegenüber Fulvestrant zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und nach längerer Nachbeobachtung zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- 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 ein differenziertes Nebenwirkungsmanagement entsprechend der Fachinformation erforderlich.
- 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

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].

3. Stand des Wissens

Standard der systemischen Therapie des metastasierten, HR+ Mammakarzinoms ist die endokrine Therapie, bis 2016 als Monotherapie mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen. Zur Verstärkung der Wirksamkeit stehen seit 2016 inzwischen drei CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) zur Verfügung. Die Signalübertragungswege von Östrogenrezeptor (ER) und von Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb haben zahlreiche Interaktionen [5]. Die physiologische ER-Signalübertragung reguliert Cyclin D hoch und fördert den Übergang von der Zellzyklusphase G1 in die S-Phase, endokrine Therapie hemmt sie. Autonome Aktivierung des Signalübertragungswegs, z. B. durch Amplifikation der Gene für Cyclin D, CDK4 und CDK6, oder durch den Verlust des Inhibitors p16, ist mit schlechtem Ansprechen und Resistenz auf endokrine Therapie assoziiert.

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 [5].

Primärer Endpunkt aller Zulassungsstudien war das progressionsfreie Überleben. 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). Mit längerer Beobachtungsdauer haben sich die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit konsolidiert. Die Unreife der Daten war auch die Begründung für die 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 ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸
PALOMA-3 [6, 7],	Zweitlinie, unabhängig vom Menopausenstatus	Fulvestrant	Fulvestrant + Palbociclib	521	8 vs 19	4,6 vs 9,5 0,46 p < 0,0001	28,0 vs 34,9 0,81 p = 0,09

MONALEESA-3 [8]	Erst- und Zweitlinie postmeno- pausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Ribociclib	726	29 vs 41	12,8 vs 20,5 0,59 p < 0,001	40,0 vs n.e. 0,72 p = 0,009
MONARCH-2 [9, 10]	Erst- und Zweitlinie unabhängig vom Meno- pausenstatus	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	669	16 vs 35	9,3 vs 16,4 0,553 p < 0,001	37,3 vs 46,7 0,76 p = 0,01

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;

4. Dossier und Bewertung von Abemaciclib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem ersten Verfahren zu Abemaciclib übernommen. Das ist methodisch vertretbar. In der Versorgung wird inzwischen die Kombination eines Aromatase-Inhibitors mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen.

Allerdings ist die Subgruppenbildung artefiziell und klinisch nicht gut begründbar:

- Therapeutisch bestehen wenige Unterschiede zwischen einer Patientin mit spätem Rezidiv unter derselben endokrinen Therapie in der adjuvanten oder der palliativen Situation.
- Eine prognostische ungünstige Gruppe sind Patientinnen mit frühem Rezidiv unter endokriner Therapie oder primärer Resistenz in der metastasierten Situation.
- Viele jüngeren Patientinnen sind funktionell postmenopausal, entweder als Folge einer Chemotherapie, einer Adnexektomie oder durch gleichzeitige Gabe von GnRH-Analoga.

4. 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 [9, 10].

Datenschnitt war der 20. 6. 2019.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der neuere Datenschnitt mit einer längeren Nachbeobachtungszeit bestätigt die bereits im ersten Verfahren dokumentierte Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, jetzt mit einer Hazard Ratio von 0,757 und einem p-Wert von 0,01.

Die Postprogressionstherapie unterscheidet sich deutlich zwischen dem Abemaciclib- und dem Kontrollarm mit 80,7 vs 63,0%. Die Unterschiede sind besonders deutlich bei Chemotherapie, endokriner und

zielgerichteter Therapie. Diese Unterschiede können zu einer Unterschätzung des Einflusses von Abemaciclib auf die Gesamtüberlebenszeit führen.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Abemaciclib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,55 und einem medianen Unterschied von 7,1 Monaten. Der Effekt bei Einsatz von Abemaciclib in der Erst- oder Zweitlinientherapie ist in den vom G-BA festgelegten Subgruppen ähnlich mit HR-Werten von 0,372 – 0,596.

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

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MONARCH-2 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und dem spezifischen Brustkrebs-Modul QLQ-BR23 erhoben. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, mit Ausnahme nebenwirkungsbezogenen Parameter, siehe 4. 3. 2. 3.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen haben sich nicht wesentlich gegenüber der ersten Nutzenbewertung verändert. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Abemaciclib- als im Kontroll-Arm auf, **54,6 vs 20,6%**. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib ist Diarrhoe bei 86,4% aller Patientinnen. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie (24%), Diarrhoe (14,5%), Anämie (7%) und Anstieg der Transaminasen (4%). Die Rate febriler Neutropenien lag zwischen 1 und 2%.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen waren bei 42,9% der Patientinnen erforderlich. 11,3% der Patienten im Abemaciclib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, verglichen mit 3,7% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es fehlt dem IQWiG ein methodischer Ansatz, um den signifikanten Vorteil der Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Nebenwirkungen wie Diarrhoe in einer abgestuften, patienten-orientierten Form angemessen zu erfassen. Etwas plakativ zusammengefasst, kommt der aktuelle Bericht zu diesem Resultat: Eine längere Lebenszeit mit Diarrhoe hat keinen Wert. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

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 Society (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 [11, 12].

ESMO-MCBS v1.1 für Abemaciclib: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Inzwischen wurden drei Arzneimittel aus der Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) zugelassen. Alle drei Arzneimittel führen zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, 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 durch die Kombinationstherapie [13]. Die Kombination eines CDK4/6 Inhibitors mit einer endokrinen Therapie ist der etablierte neue Standard für metastasierte prä- und postmenopausale Pat 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 gepowert waren.

In Klinik und Praxis haben wir 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: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. 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>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
5. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL: HR+, HER2– Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles Curr Cancer Drug Targets 17:637-649, 2017. DOI: [10.2174/1568009617666170330120452](https://doi.org/10.2174/1568009617666170330120452)
6. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al.: Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol 27:1047-1054, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw139](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw139)
7. 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)
8. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al.: Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced

- Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 36:2465-2472, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909)
9. 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)
 10. 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)
 11. 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)
 12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
 13. 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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. Nathan I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



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



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand