

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Abemaciclib
Neues Anwendungsgebiet:
Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit
hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz,
Kombination mit endokriner Therapie**

Berlin, den 22. August 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner Therapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1394,

Auftrag: A22-51, Version 1.0, Stand: 28.07.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-811.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-05-01-D-811:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/824/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	4
Eingereichte Studien.....	5
Fragestellung 1	5
Mortalität.....	5
OS.....	5
Morbidität.....	6
Rezidivrate	6
UE	6
Fragestellung 2	6
Mortalität.....	6
OS.....	6
Morbidität.....	6
Rezidivrate	6
UE	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
Fazit.....	7
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Abemaciclib ist ein potenter und selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) 4 und 6, und zeigte in enzymatischen Assays die höchste Aktivität gegen Cyclin D1/CDK4. Abemaciclib verhindert die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb) und blockiert so den Übergang des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase der Zellteilung, was zur Unterdrückung des Tumorwachstums führt. In Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszelllinien verhinderte die kontinuierliche Hemmung mit Abemaciclib einen Rebound-Effekt hinsichtlich der Phosphorylierung von Rb und resultierte somit in Seneszenz und Apoptose (1).

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (1) und wird in vorliegendem Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	prämenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none">Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)
2	postmenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none">ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oderAnastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen
3	Männer	<ul style="list-style-type: none">Tamoxifen

^a Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Studien

In die vorliegende Nutzenbewertung werden Daten aus der „monarchE“ Studie (2-5) eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende, multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (im Weiteren als Rezidive bezeichnet). Relevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben (overall survival, OS), Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL), und unerwünschte Ereignisse (UE).

Es ist nur eine Teilpopulation der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Für Fragestellung 1 sind dies 553 Patientinnen im Abemaciclib-Arm (AB-Arm) und 535 Patientinnen im Kontrollarm (K-Arm).

Für Fragestellung 2 sind dies 1284 Patientinnen im AB-Arm und 1264 im K-Arm.

Für Fragestellung 3 sind dies 10 Patienten im AB-Arm und 9 Patienten im K-Arm. Diese Größe dieser Patientenpopulation reicht nicht aus, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, ein Zusatznutzen für Fragestellung 3 kann nicht belegt werden.

Das offene Studiendesign geht mit erhöhtem Verzerrungspotenzial einher (6).

Die mediane Beobachtungszeit für Rezidive und OS lag bei etwa 28 Monaten. Dieser Zeitraum ist jedoch für eine abschließende Beurteilung zu kurz.

Die im Dossier eingereichten Daten zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL sind, aufgrund methodischer Schwächen, nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 29–30, 53]

Positiv zu erwähnen ist die Operationalisierung der UE, da hier kumulative Inzidenzen statistisch ausgewertet wurden, was die Nebenwirkungsraten zwischen den Therapiearmen gut beurteilen lässt.

Fragestellung 1

Mortalität

OS

Medianes OS in Monaten

- AB-Arm nicht erreicht (n.e.) vs. K-Arm n.e.
(Hazard Ratio (HR) 1,46 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,69–3,13); p = 0,322.

Es besteht für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

Rezidivrate

- AB-Arm 8,1 % (45/553) vs. K-Arm 15,1 % (81/535)
HR 0,54 (95 % CI 0,38–0,76); $p < 0,001$.

Für die Rezidivrate besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für den AB-Arm.

UE

Insgesamt bestehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen zum Nachteil des AB-Armes für folgende Endpunkte: schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE Schweregrad 3–5), Abbruch wegen UE, schwere Neutropenie, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege sowie des Brustraums und des Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, schwere Diarrhö, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, schwere hepatische Ereignisse. [IQWiG Dossierbewertung, S. 33–34, Tabelle 15]

Hieraus ergibt sich ein höherer Schaden im AB-Arm.

Fragestellung 2

Mortalität

OS

Medianes OS in Monaten

- AB-Arm n.e. vs. K-Arm n.e.
HR 0,94 (95 % CI 0,65–1,36); $p = 0,738$.

Es besteht für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

Rezidivrate

- AB-Arm 9,5 % (122/1284) vs. K-Arm 13,1 % (165/1264)
HR 0,73 (95 % CI 0,58–0,91); $p = 0,005$.

Für die Rezidivrate besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für den AB-Arm. Dieser Effekt ist jedoch nicht so ausgeprägt wie in der Kohorte der prämenopausalen Frauen.

UE

Insgesamt bestehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen zum Nachteil des AB-Armes für folgende Endpunkte: SUE, schwere UE, Abbruch wegen UE, schwere Neutropenie, Alopezie, Arthralgie, Schwindelgefühl, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, schwere Diarrhö, schwere Fatigue, schwere

Hypokaliämie, schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, schwere hepatische Ereignisse, schwere venöse Thrombembolien, schwere interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis. [IQWiG Dossierbewertung, S. 51–52, Tabelle 23]

Hieraus ergibt sich ein höherer Schaden im AB-Arm.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die eingereichten Daten für die Beurteilung von Abemaciclib in der vorliegenden Indikation lassen insgesamt keine umfassende, abschließende Bewertung zu, obwohl die Daten zu den Rezidiven vielversprechend aussehen.

Die Nachbeobachtungszeit ist zu kurz, um belastbare Aussagen zur klinischen Relevanz der Rezidive und zum OS treffen zu können.

Beim OS zeigt sich bisher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Die Relevanz des bisher deutlichen Unterschieds der Rezidivrate wird erst nach längerer Nachbeobachtung beurteilbar sein. Die zunächst auseinanderlaufenden Kaplan-Meier-Kurven für rezidiv-freies Überleben bei prämenopausalen Patientinnen laufen nach 32 Monaten nicht mehr auseinander, sondern nähern sich geringfügig an. Auf jeden Fall ist aber die hervorgehobene Bedeutung einer geringeren Fernmetastasierungsrate in der kurativen Situation zu würdigen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 95, Abbildung 3]

Unstrittig ist die deutlich höhere Toxizität im AB-Arm: erheblich höhere Abbruchrate wegen UE, deutlich mehr SUE und erheblich mehr schwere UE. In diesem Zusammenhang ist es besonders problematisch, dass keine adäquaten Daten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL eingereicht worden sind.

Es ist unklar, ob der potenziell erhöhte Schaden durch UE durch einen entsprechenden Vorteil bei den Rezidiven im Verlauf aufgewogen werden kann.

Unter diesen Aspekten kann zum jetzigen Zeitpunkt durch die eingereichten Daten ein Zusatznutzen in keiner der drei Fragestellungen belegt werden.

Die AkdÄ schlägt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre vor und eine erneute Bewertung, sobald reifere Daten eine bessere Beurteilung ermöglichen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Abemaciclib in der adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko für prämenopausale Frauen, für postmenopausale Frauen und für Männer **kein Zusatznutzen**.

Es wird empfohlen, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Verzenio® 50/100/150 mg Filmtabletten". Stand: April 2022.
2. 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* 2021; 32: 1571-1581.
3. 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* 2020; 38: 3987-3998.
4. Martin M, Hegg R, Kim SB et al.: Treatment with adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy in patients with high-risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy: a prespecified analysis of the monarchE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022: Epub ahead of print: e221488.
5. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F et al.: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol* 2022; 33: 616-627.
6. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.