

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

**Abemaciclib
Neubewertung nach Fristablauf:
Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination
mit Aromatasehemmer**

Berlin, den 24. April 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Wirkstoff (Neubewertung nach Fristablauf:
Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1530,

Auftrag: A22-137, Version 1.0, Stand: 27.03.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6333/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-899.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-01-01-D-899:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/911/>

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------|
| TEIL 1: Allgemeine Aspekte | 5 |
| Arzneimittel..... | 5 |
| TEIL 2: Spezifische Aspekte | 6 |
| Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)..... | 6 |
| Bewertung der AkdÄ..... | 6 |
| Studienpool | 6 |
| Studie MONARCH 3..... | 6 |
| Bewertung der AkdÄ | 7 |
| Studie MONARCH plus | 7 |
| Bewertung der AkdÄ | 8 |
| Endpunkte: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol | 8 |
| Mortalität..... | 8 |
| OS..... | 8 |
| PFS..... | 8 |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie..... | 8 |
| Bewertung des IQWiG..... | 8 |
| Morbidität..... | 8 |
| Fatigue | 8 |
| Übelkeit und Erbrechen | 9 |
| Appetitverlust..... | 9 |
| Bewertung des IQWiG..... | 9 |
| Diarrhö | 9 |
| Bewertung des IQWiG..... | 9 |
| Dyspnoe | 9 |
| Bewertung des IQWiG..... | 9 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | 10 |
| Globaler Gesundheitszustand – erstmalige Verschlechterung) | 10 |
| Bewertung des IQWiG..... | 10 |
| Nebenwirkungen | 10 |
| Schwerwiegende UE (SUE) | 10 |
| Bewertung des IQWiG..... | 11 |
| Schwere UE..... | 11 |

| | |
|---|----|
| Abbruch wegen UE | 11 |
| Bewertung des IQWiG | 11 |
| Neutropenie (schwere UE) | 11 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE) | 11 |
| Bewertung des IQWiG | 11 |
| Diarrhö (schwere UE) | 12 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE) | 12 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UE) | 12 |
| Bewertung des IQWiG | 12 |
| Bewertung der AkdÄ | 12 |
| Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 12 |
| Bewertung des IQWiG | 12 |
| Bewertung der AkdÄ | 13 |
| Fazit | 14 |
| Literaturverzeichnis | 14 |

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

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 für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Dabei bezieht sich die Bewertung gemäß Befristung ausschließlich auf postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Abemaciclib bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung des Beschlusses für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, bis zum 31.12.2022 aus (2;3).

Die Befristung erfolgte, da die aus der Studie MONARCH 3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben (OS) mit einer geringen Anzahl an Ereignissen vorläufig waren und weitere Ergebnisse aus Interimsanalysen sowie die finalen Ergebnisse ausstanden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach 252 Todesfällen vorgelegt werden (siehe IQWiG Dossierbewertung Seite I.12).

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. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.22]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|--|
| postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben ^b | <ul style="list-style-type: none">• Anastrozol oder• Letrozol oder• Fulvestrant oder• ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder• Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder• Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder• Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c |

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium; für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

c. Die ZVT hat sich infolge einer Neubewertung der vorhandenen Evidenz gegenüber der Vorbewertung geändert und umfasst zusätzlich Kombinationstherapien eines NSAI oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren.

CDK: cyclinabhängige Kinase; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Studienpool

Studie MONARCH 3

Die Studie MONARCH 3 ist eine doppelblinde randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer

Zielsetzung bestehen. Die Patientinnen durften weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.13–I.14, I.30–I.31]

493 Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165) zugeteilt. Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin/des Arztes, der Patientin oder des Sponsors. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind OS, Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UE).

Die Studie ist noch laufend. Die nach 315 Todesfällen geplante finale Analyse für das OS steht noch aus. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt vom 02.07.2021, geplant nach 252 Todesfällen (4. Interimsanalyse), herangezogen (4-7).

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ hält die Studiendauer für ausreichend bzw. den Datenschnitt für adäquat, um Nutzen und Risiko von Abemaciclib beurteilen zu können.

Studie MONARCH plus

Die Studie MONARCH plus ist eine doppelblinde RCT. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren. Zudem durften die Patientinnen zuvor keine Chemotherapie im lokal rezidierten oder metastasierten Stadium erhalten haben. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Kohorte A zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol der Studie MONARCH plus bewertet. In diese wurden nur Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im lokal rezidierten oder metastasierten Stadium eingeschlossen (4;8). [IQWiG Dossierbewertung, S. I14–I.15, I.31–I.33]

306 Patientinnen der Kohorte A der Studie MONARCH plus wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 207) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 99) zugeteilt.

Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin/des Arztes, der Patientin oder des Sponsors.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind OS, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der finalen Analyse vom 18.05.2020 herangezogen.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ hält die Studiendauer für nicht ausreichend bzw. den Datenschnitt für nicht adäquat, um Nutzen und Risiko, von Abemaciclib beurteilen zu können, insbesondere hinsichtlich des OS. Die Daten sind noch unreif.

Endpunkte: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Mortalität

OS

- MONARCH 3 Hazard Ratio (HR) 0,75 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,58–0,97); p = 0,030
- MONARCH plus HR 0,89 (95 % CI 0,55–1,44); p = 0,645
- Gesamt HR 0,78 (95 % CI 0,63–0,98); p = 0,034

PFS

- MONARCH 3 HR 0,52 (95 % CI 0,42–0,65); p < 0,001
- MONARCH plus HR 0,48 (95 % CI 0,35–0,65); p < 0,001

[Dossier pU, Modul 4A, Tab. 4-30 + 4-31, S. 138–140; Dossier pU, Modul 4A, Tab. 4-34, S. 145]

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

- MONARCH 3 HR 0,52 (95 % CI 0,39–0,67); p < 0,001

Bewertung des IQWiG

Für den Endpunkt OS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Das IQWiG bewertet die Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht.

Morbidität

Fatigue

- MONARCH 3 HR 1,50 (95 % CI 1,16–1,93); p = 0,001
- MONARCH plus HR 1,19 (95 % CI 0,88–1,61); p = 0,278
- Gesamt HR 1,36 (95 % CI 1,12–1,66); p = 0,002

Übelkeit und Erbrechen

- MONARCH 3 HR 1,51 (95 % CI 1,16–1,98); p = 0,002
- MONARCH plus HR 1,25 (95 % CI 0,85–1,85); p = 0,280
- Gesamt HR 1,42 (95 % CI 1,14–1,78); p = 0,002

Appetitverlust

- MONARCH 3 HR 1,69 (95 % CI 1,27–2,25); p < 0,001
- MONARCH plus HR 1,61 (95 % CI 1,12–2,31); p = 0,015
- Gesamt HR 1,66 (95 % CI 1,33–2,08); p < 0,001

Bewertung des IQWiG

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Diarrhö

- MONARCH 3 HR 3,34 (95 % CI 2,52–4,42); p < 0,001
- MONARCH plus HR 7,67 (95 % CI 4,80–12,27); p < 0,001
- Gesamt HR 4,16 (95 % CI 3,27–5,29); p < 0,001

Bewertung des IQWiG

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Dyspnoe

- MONARCH 3 HR 1,25 (95 % CI 0,92–1,68); p = 0,150
- MONARCH plus HR 1,31 (95 % CI 0,89–1,93); p = 0,178
- Gesamt HR 1,27 (95 % CI 1,00–1,61); p = 0,048

Bewertung des IQWiG

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Globaler Gesundheitszustand – erstmalige Verschlechterung)

Alter

- MONARCH 3
 - < 65 Jahre HR 1,09 (95 % CI 0,77–1,56); p = 0,619
 - ≥ 65 Jahre HR 1,67 (95 % CI 1,11–2,51); p = 0,013
- MONARCH plus
 - < 65 Jahre HR 0,92 (95 % CI 0,63–1,33); p = 0,640
 - ≥ 65 Jahre HR 1,69 (95 % CI 0,78–3,65); p = 0,173
- Gesamt Interaktion 0,025
 - < 65 Jahre HR 1,00 (95 % CI 0,78–1,30); p = 0,974
 - ≥ 65 Jahre HR 1,67 (95 % CI 1,16–2,40); p = 0,005

Bewertung des IQWiG

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus sowie auch für soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch für beide Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen ≥ 65 Jahre ergibt sich für beide Endpunkte ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen < 65 Jahre ergibt sich für beide Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist daher für Frauen < 65 Jahre für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UE (SUE)

Alter

- MONARCH 3
 - < 65 Jahre HR 1,15 (95 % CI 0,65–2,04); p = 0,622
 - ≥ 65 Jahre HR 3,17 (95 % CI 1,76–5,73); p < 0,001
- MONARCH plus
 - < 65 Jahre HR 1,92 (95 % CI 0,85–4,36); p = 0,112
 - ≥ 65 Jahre HR 2,70 (95 % CI 0,93–7,88); p = 0,058
- Gesamt Interaktion 0,023
 - < 65 Jahre HR 1,36 (95 % CI 0,85–2,17); p = 0,196
 - ≥ 65 Jahre HR 3,06 (95 % CI 1,82–5,12); p < 0,001

Bewertung des IQWiG

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Frauen < 65 Jahre nicht belegt.

Schwere UE

- MONARCH 3 HR 3,13 (95 % CI 2,28–4,30); $p < 0,001$
- MONARCH plus HR 2,96 (95 % CI 1,99–4,42); $p < 0,001$
- Gesamt HR 3,07 (95 % CI 2,39–3,93); $p < 0,001$

Abbruch wegen UE

- MONARCH 3 HR 6,06 (95 % CI 2,81–13,06); $p < 0,001$
- MONARCH plus HR 3,42 (95 % CI 1,22–9,58); $p = 0,013$
- Gesamt HR 4,94 (95 % CI 2,67–9,14); $p < 0,001$

Bewertung des IQWiG

Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Neutropenie (schwere UE)

- MONARCH 3 HR 22,86 (95 % CI 5,63–92,84); $p < 0,001$
- MONARCH plus HR 4,01 (95 % CI 1,92–8,37); $p < 0,001$
- Gesamt HR 5,84 (95 % CI 3,05–11,21); $p < 0,001$

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE)

- MONARCH 3 HR 12,97 (95 % CI 5,30–31,74); $p < 0,001$
- MONARCH plus HR 3,73 (95 % CI 1,13–12,32); $p = 0,020$
- Gesamt HR 8,29 (95 % CI 4,05–16,96); $p < 0,001$

Bewertung des IQWiG

Für die Endpunkte Neutropenie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil

von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Aufgrund der Größe der Effekte, die sich insbesondere in der Studie MONARCH 3 bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf und fast ausschließlich im Interventionsarm zeigen, liegt für diese Endpunkte trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Diarrhö (schwere UE)

- MONARCH 3 HR 7,85 (95 % CI 1,88–32,78); p < 0,001
- MONARCH plus HR 3,73 (95 % CI 0,47–29,46); p = 0,181
- Gesamt HR 6,17 (95 % CI 1,90–19,99); p = 0,002

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE)

- MONARCH 3 HR 1,91 (95 % CI 0,84–4,33); p = 0,114
- MONARCH plus HR 4,42 (95 % CI 0,57–34,07); p = 0,119
- Gesamt HR 2,15 (95 % CI 1,00–4,59); p = 0,049

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UE)

- MONARCH 3 HR 3,78 (95 % CI 1,49–9,57); p = 0,003
- MONARCH plus HR 11,93 (95 % CI 1,62–87,70); p = 0,002
- Gesamt HR 4,64 (95 % CI 2,0–10,77); p < 0,001

Bewertung des IQWiG

Für die Endpunkte Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, sowie auch für Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Augenerkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zu.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des IQWiG

In der Gesamtschau sieht das IQWiG einen positiven Effekt beim OS gegenüber einer Vielzahl von negativen Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene

Lebensqualität und Nebenwirkungen. Dabei liegen nur für das OS Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Für den Endpunkt OS zeigt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Als Nachteile zeigen sich in der Kategorie Morbidität je nach Symptom ein Beleg, ein Anhaltspunkt und Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal beträchtlichem Ausmaß. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering, sowie zwei Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal erheblichem Ausmaß bei Frauen ≥ 65 Jahre. Bestimmend für die Ableitung des Schadens sind aufgrund der Größe und Aussagesicherheit die Effekte in den schweren UE. Diese zeigen sich sowohl in der Gesamtrate der schweren UE als auch in zahlreichen spezifischen schweren UE. Bei diesen handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, hier insbesondere um schwere Neutropenien (Beleg für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß). Darüber hinaus zeigt sich der höhere Schaden unter anderem auch bei schweren Diarrhöen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Infektionen und parasitären Erkrankungen (Hinweise auf einen höheren Schaden mit maximal erheblichem Ausmaß). Hinzu kommt, dass sich der höhere Schaden auch bei den Gesamtraten der SUE (hier eingeschränkt auf Frauen ≥ 65 Jahre) und den Abbrüchen wegen UE zeigt.

Zusammenfassend ergibt sich für das IQWiG unter Abwägung des positiven Effekts geringen Ausmaßes mit der Vielzahl von negativen Effekten bei maximal erheblichem Ausmaß für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist für das IQWiG nicht belegt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG nicht zu. Die vorgelegten Daten zu Morbidität, Lebensqualität und Toxizität führen zwar zu einer Verringerung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Abemaciclib, aber aus dem in der Studie MONARCH 3 gezeigten verlängerten OS unter einer Behandlung von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol lässt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten. Die Daten aus der Studie MONARCH plus zu dem nicht verlängerten OS unter einer Therapie von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol sind noch zu unreif, um eine endgültige Bewertung abzugeben. Bei gleichem Vorteil wie in der Studie MONARCH 3 hinsichtlich des OS bei einem späteren Datenschnitt könnte der Zusatznutzen für Abemaciclib auch beträchtlich sein. Weiterhin ist in die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib einzubeziehen, dass in der Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre Nebenwirkungen seltener auftreten.

Fazit

Die AkdÄ sieht für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf (letzter Zugriff: 14. April 2023). Berlin, 2. Mai 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer): <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/0B0yeY6FMFcyOecovob/content/0B0yeY6FMFcyOecovob/BAnz%20AT%2029.07.2019%20B2.pdf?inline> (letzter Zugriff: 13. April 2023). Berlin, 2. Mai 2019.
4. European Medicines Agency (EMA): Verzenios® – Abemaciclib: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 14. April 2023). EMA/551438/201, Procedure No. EMEA/H/C/004302/0000. Amsterdam, 26. Juli 2018.
5. 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 2019; 5: 5.
6. Goetz MP, Okera M, Wildiers H et al.: Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. Breast Cancer Res Treat 2021; 186: 417-428.
7. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017; 35: 3638-3646.
8. Zhang QY, Sun T, Yin YM et al.: MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. Ther Adv Med Oncol 2020; 12: 1758835920963925.