

IQWiG-Berichte – Nr. 752

**Ribociclib
(Mammakarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-06
Version: 1.0
Stand: 11.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.01.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Nina Ditsch, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Großhadern, München

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Michael Köhler
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ribociclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02422615, NCT02278120

Keywords: Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02422615, NCT02278120

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xiv
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	18
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	21
2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	23
2.4.1 Eingeschlossene Studien	23
2.4.2 Studiencharakteristika	23
2.4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.4.3.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	33
2.4.3.2 Verzerrungspotenzial	34
2.4.3.3 Ergebnisse.....	35
2.4.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	41
2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	45
2.4.5 Liste der eingeschlossenen Studien.....	47
2.5 Fragestellung A2: Prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	48
2.5.1 Studienpool.....	48
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	49
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	49
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	49
2.6 Fragestellung B1: Postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	50
2.6.1 Vom pU herangezogene Studien.....	50
2.6.2 Studiencharakteristika	50
2.6.3 Ergebnisse zu der vom pU herangezogenen Studie	53

2.6.3.1	Betrachtete patientenrelevante Endpunkte	53
2.6.3.2	Verzerrungspotenzial	54
2.6.3.3	Ergebnisse	55
2.6.3.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	59
2.6.4	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	59
2.6.5	Liste der vom pU eingeschlossenen Studien	59
2.7	Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.....	60
2.7.1	Eingeschlossene Studien	60
2.7.2	Studiencharakteristika	60
2.7.3	Ergebnisse zum Zusatznutzen	71
2.7.3.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	71
2.7.3.2	Verzerrungspotenzial	72
2.7.3.3	Ergebnisse	73
2.7.3.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	80
2.7.4	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	80
2.7.4.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	80
2.7.4.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	85
2.7.5	Liste der eingeschlossenen Studien	86
2.8	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	88
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	91
2.9.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1)	91
2.9.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A und 4 B).....	92
2.9.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A und 4 B).....	94
2.9.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	94
2.9.3.2	Studienpool	95
2.9.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A und 4 B)	99
2.9.4.1	Studiendesign und Population	99
2.9.4.2	Verzerrungspotenzial	101
2.9.4.3	Ergebnisse	102
2.9.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	102
2.9.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	102
2.9.4.3.3	Studienergebnisse.....	110
2.9.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	110
2.9.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A und 4 B).....	111

2.9.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A und 4 B)	111
2.9.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A und 4 B)	111
2.9.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A und 4 B)	111
2.9.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	111
2.9.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	112
2.9.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A und 4 B).....	113
2.9.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	113
2.9.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	113
2.9.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..	113
2.9.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	113
3	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie.....	114
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2).....	114
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	114
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	115
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	115
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	121
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3).....	121
3.2.1	Behandlungsdauer	122
3.2.2	Verbrauch	123
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	123
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	123
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	124
3.2.6	Versorgungsanteile	124
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	124
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	126
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	126
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	126

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	129
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	130
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	131
5 Literatur	133
Anhang A – Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie MONALEESA-3 (Gesamtpopulation).....	138
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	140
B.1 – Fragestellung A1: Postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie	140
B.2 – Fragestellung B1: Postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist.....	148
B.3 – Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist.....	153
Anhang C – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	161
C.1 – Fragestellung A1	161
C.2 – Fragestellung B1	169
C.3 – Fragestellung B2	177
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	189

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib	4
Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen	6
Tabelle 4: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib	19
Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen	22
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	23
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	25
Tabelle 10: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)	28
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	30
Tabelle 12: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)	32
Tabelle 13: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	33
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	34
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	35
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	37
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	43
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)	46
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)	51

Tabelle 20: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	54
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	55
Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)	56
Tabelle 23: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) ...	60
Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen.....	61
Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	62
Tabelle 26: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)	66
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	67
Tabelle 28: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation)	70
Tabelle 29: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen	71
Tabelle 30: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	72
Tabelle 31: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	73
Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)	74
Tabelle 33: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	82
Tabelle 34: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen mit Rezidiv \leq 12 Monate nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie)	85
Tabelle 35: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	89

Tabelle 36: Zuordnung von Patientinnen zu Fragestellungen in Abhängigkeit von endokriner Vorbehandlung.....	98
Tabelle 37: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	127
Tabelle 38: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	129
Tabelle 39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin	130
Tabelle 40: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)	138
Tabelle 41: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen)	140
Tabelle 42: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen im Ribociclib-Arm oder ≥ 5 % Patientinnen im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen).....	143
Tabelle 43: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad 3-4, in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen im Ribociclib-Arm oder ≥ 5 % Patientinnen im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen).....	144
Tabelle 44: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation).....	145
Tabelle 45: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie)	148
Tabelle 46: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen im Ribociclib-Arm oder ≥ 5 % der Patientinnen im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie)	151
Tabelle 47: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad 3-4, in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen im Ribociclib-Arm oder ≥ 5 % der Patientinnen im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie)	152
Tabelle 48: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation).....	153
Tabelle 49: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation).....	157
Tabelle 50: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3 ; in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation)	158
Tabelle 51: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation).....	159

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3	139
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung A1	161
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ- C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	161
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	162
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	162
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ- C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	162
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	163
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	163
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	163
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ- C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	164
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	164
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	165
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	165
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	166
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	166
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1	167
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUE, Fragestellung A1	167

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4), Fragestellung A1	168
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UE, Fragestellung A1	168
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4), Fragestellung A1	169
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung B1 ...	169
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	170
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	170
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	170
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	171
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	171
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	171
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	172
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	172
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	173
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	173
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	174
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	174
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	175
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1	175
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUE, Fragestellung B1	176

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4), Fragestellung B1	176
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UE, Fragestellung B1	176
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4), Fragestellung B1	177
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung B2 ...	177
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Fatigue, Fragestellung B2	177
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Dyspnoe, Fragestellung B2	178
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Schmerzen, Fragestellung B2	178
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Schlaflosigkeit, Fragestellung B2	178
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Appetitverlust, Fragestellung B2	179
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Übelkeit / Erbrechen, Fragestellung B2	179
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Obstipation, Fragestellung B2	179
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Diarrhö, Fragestellung B2	180
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Fragestellung B2	180
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Brustsymptome, Fragestellung B2	181
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Armsymptome, Fragestellung B2	181
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Belastung durch Haarausfall, Fragestellung B2	181
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Gesundheitszustand, Fragestellung B2	182
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt körperliche Funktion, Fragestellung B2	182
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Rollenfunktion, Fragestellung B2	183

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt emotionale Funktion, Fragestellung B2	183
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt kognitive Funktion, Fragestellung B2	184
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt soziale Funktion, Fragestellung B2	184
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Körperbild, Fragestellung B2	185
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt sexuelle Funktion, Fragestellung B2	185
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt sexueller Genuss, Fragestellung B2	186
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Zukunftsperspektive, Fragestellung B2.....	186
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUE, Fragestellung B2	187
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4, Fragestellung B2.....	187
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UE, Fragestellung B2	187
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4), Fragestellung B2.....	188

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire, breast cancer specific module 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	Luteinizing Hormone-releasing Hormone
NSAI	nicht steroidaler Aromatasehemmer
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.8	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die jeweils die Kombination von Ribociclib mit Aromatasehemmern sowie die Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant umfassen. Die Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt im Zuge einer Erweiterung des Anwendungsgebietes von Ribociclib. Die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib als initialer endokriner Therapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen ist Gegenstand der Nutzenbewertung A17-45.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer 	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer 	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^c oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer 	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^d Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib (Fortsetzung)

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete 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.</p> <p>c: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>d: Es wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet B2 eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet B2 nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; HER2: humaner epidermaler Wachstumsrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

Der pU folgt dem G-BA in der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen A1, B1 und B2. Für Fragestellung A2 sieht der pU – abweichend zur Festlegung des G-BA – neben Tamoxifen auch Letrozol und Anastrozol als geeignete Vergleichstherapie an. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellung A2 ist damit Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Unter initialer endokriner Therapie wird in der vorliegenden Bewertung die Erstlinientherapie für das fortgeschrittene bzw. metastasierte Krankheitsstadium verstanden.

Die Unterteilung nach Therapielinien für das fortgeschrittene Stadium macht zunächst keine Aussage über eine etwaige (neo)adjuvante Therapie für ein früheres Krankheitsstadium. Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst auch (neo)adjuvant vortherapierte Patientinnen. Diese sind in ihrer Gesamtheit nicht eindeutig einer Fragestellung zuzuordnen. Bei diesen Patientinnen ist die Art der Vortherapie zu berücksichtigen, wenn das Rezidiv während oder kurz nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie auftrat. In dieser Situation sind bei initialer endokriner Therapie nicht alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet.

Der pU legt Auswertungen vor, bei denen Patientinnen, deren (neo)adjuvante Therapie mehr als 12 Monate vor Diagnose eines Rezidivs beendet war, der Gruppe mit initialer endokriner Therapie zugeordnet werden. Patientinnen, bei denen ein Rezidiv während oder \leq 12 Monate nach Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie auftrat, werden der endokrin vorbehandelten Gruppe zugeteilt, auch wenn sie sich für das fortgeschrittene Stadium in der Erstlinientherapie befinden. Dieses Vorgehen ist sachgerecht und wird für die vorliegende Nutzenbewertung übernommen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt nur zu einem Teil der möglichen Wirkstoffkombinationen Daten vor. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten.

Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen

Fragestellung G-BA	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT (MONALEESA-3)
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT (MONALEESA-7) ▪ keine Daten
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten ▪ RCT (MONALEESA-3)
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT (MONALEESA-7) ▪ keine Daten
HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die vom pU vorgelegten Studien sind nicht für alle Fragestellungen relevant. Details sind den Abschnitten zu den einzelnen Fragestellungen zu entnehmen.

Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Fragestellung A1 wird die Studie MONALEESA-3 in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Studie MONALEESA-3 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), in der eine Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 726 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in einer 2:1-Randomisierung. Die eingeschlossenen Patientinnen hatten entweder noch keine oder maximal 1 endokrine Therapie

für das fortgeschrittene Stadium erhalten. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Lungen- und Lebermetastasen (ja / nein) und vorheriger endokriner Therapie. Alle Frauen in der Studie befanden sich in der Postmenopause.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in Fragestellung A1 ist nur die Teilpopulation der Patientinnen mit initialer endokriner Therapie relevant. Alle anderen Studienteilnehmerinnen bilden eine weitere Teilpopulation, die in Fragestellung B1 betrachtet wird (Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben).

Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression. Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe wurden weitgehend gemäß den aktuellen Fachinformationen verabreicht. Ein Wechsel der Behandlungen, insbesondere von Placebo zu Ribociclib, war nicht möglich.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE niedrig. Für alle patientenberichteten Endpunkte, Gesamtraten der SUEs und schweren UEs sowie spezifische UEs kommt die unterschiedlich lange Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen zum Tragen und die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind potenziell hoch verzerrt.

Ergebnisse

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der hier betrachteten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden in der vorliegenden Datensituation zusätzlich die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation herangezogen. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib, sodass sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergäbe. Aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den Teilpopulationen A1 und B1 sowie der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 ist es in der vorliegenden Datensituation gerechtfertigt, die Ergebnisse der Gesamtpopulation bei der Interpretation der Ergebnisse auf die Teilpopulation zu übertragen. Daher wird in Fragestellung A1 in dieser Datenkonstellation für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Morbidität – Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant ist für Endpunkte der krankheitsspezifischen Symptomatik damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die VAS des EQ-5D-Fragebogens liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Morbidität – Schmerz (BPI-SF)

Für den Fragebogen BPI-SF liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant ist für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3-4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Fragestellung A2 (prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Der pU bewertet den Zusatznutzen für prä- und perimenopausale Frauen anhand der Studie MONALEESA-7 (Beschreibung siehe Abschnitt zu Fragestellung B2). Diese Studie untersucht den Vergleich von Ribociclib + Aromatasehemmer gegenüber Aromatasehemmer, zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant hat der pU keine Daten vorgelegt.

Die Studie MONALEESA-7 umfasst sowohl Frauen mit initialer endokriner Therapie als auch Frauen, die unter einer vorrangigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie eine Progression erlitten haben. Nur ein Teil der eingeschlossenen Patientinnen lässt sich aufgrund ihrer Vortherapien der vorliegenden Fragestellung zuordnen.

In der Studie MONALEESA-7 wird Ribociclib entweder mit einem Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol) oder mit Tamoxifen kombiniert. Die Kombination von Ribociclib mit Tamoxifen ist jedoch nicht zugelassen. Die Tamoxifen-Kombination wurde bei etwa 26 % der gesamten Studienpopulation verabreicht, und bei 36 % innerhalb der Teilpopulation mit initialer endokriner Therapie. Daher kann nur die Subgruppe der mit einem Aromatasehemmer behandelten Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung A2 herangezogen werden.

Der G-BA hat für prä- und perimenopausale Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten, Tamoxifen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Ein relevanter Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens erfordert daher die Kombination von Ribociclib + Aromatasehemmer (oder Fulvestrant) als Intervention und Tamoxifen als Vergleichstherapie. Ein solcher randomisierter Vergleich liegt jedoch nicht vor. Für die Ableitung eines Zusatznutzens von Ribociclib + Aromatasehemmer bei prä- und perimenopausalen Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten, liegen somit keine relevanten Daten vor.

Zur Kombination von Ribociclib + Fulvestrant legt der pU für Fragestellung A2 keine Daten vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Aromatasehemmer sowie für Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für Fragestellung A2 nicht belegt.

Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Fragestellung B1 wird die Studie MONALEESA-3 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Diese Studie untersucht den Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, zum Vergleich von Ribociclib + Aromatasehemmer hat der pU keine Daten vorgelegt. Relevant für die Bewertung ist die Teilpopulation der endokrin vorbehandelten Frauen.

Die relevante Teilpopulation umfasst 236 Frauen im Ribociclib-Arm und 109 Frauen im Vergleichsarm (2:1-Randomisierung). Dies entspricht knapp der Hälfte der Studienpopulation.

Fulvestrant, welches in der Studie MONALEESA-3 als Vergleichsintervention gegeben wurde, ist nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung zugelassen. Daher ist es für eine Mehrzahl der Patientinnen in dieser Teilpopulation keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Studie ist daher nicht geeignet, für Fragestellung B1

einen Zusatznutzen von Ribociclib abzuleiten. Entsprechend dem Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden aber auch Studien berücksichtigt, in denen Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewendet wurde. Die Ergebnisse dieser Teilpopulation werden daher im Folgenden beschrieben.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende und endpunktspezifische Verzerrungspotenzial verhält sich wie in Fragestellung A1.

Ergebnisse

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der hier betrachteten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib. Aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den Teilpopulationen A1 und B1 sowie der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 ist es in der vorliegenden Datensituation gerechtfertigt, die Ergebnisse der Gesamtpopulation bei der Interpretation der Ergebnisse auf die Teilpopulation zu übertragen. Daher wird in Fragestellung B1 in dieser Datenkonstellation für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Vorteil für Ribociclib abgeleitet.

Nebenwirkungen – schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effektes liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials vor.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Nebenwirkungen – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effektes liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials vor.

Sonstige Endpunkte

Für alle übrigen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Für die Fragestellung B2 wird die Studie MONALEESA-7 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Diese Studie untersucht den Vergleich von Ribociclib + Aromatasehemmer gegenüber Aromatasehemmer, zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant hat der pU keine Daten vorgelegt.

Studienpool und Studiencharakteristika

MONALEESA-7 ist eine RCT, in der eine Kombination aus Ribociclib + nicht steroidaler Aromatasehemmer (NSAI) oder Ribociclib + Tamoxifen mit Placebo + NSAI oder Placebo + Tamoxifen verglichen wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 672 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- oder Lungenmetastasen (ja / nein), vorheriger Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung (ja / nein) sowie endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen + Goserelin oder NSAI + Goserelin). Alle Patientinnen in der Studie waren prä- oder perimenopausal. Der Tumor sollte für eine Resektion oder eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein. Die Patientinnen mussten zudem zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1 haben.

Relevant für die Bewertung in Fragestellung B2 ist die Teilpopulation der Patientinnen mit Rezidiv während oder ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie. Patientinnen mit Zweitlinienbehandlung wurden in die Studie nicht eingeschlossen. Diese Patientengruppen werden in der Bewertung als gleichartig betrachtet, da für beide die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie (Letrozol) angemessen ist.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse für Fragestellung B2

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der Studie MONALEESA-7 ist nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE niedrig. Für alle patientenberichteten Endpunkte, Gesamtraten der SUEs und schweren UEs sowie spezifische UEs kommt die unterschiedlich lange Beobachtungszeit in den Behandlungsrmen zum Tragen. Zudem stehen keine Angaben zu Beobachtungszeiten für die beiden relevanten Teilpopulationen der Studie zur Verfügung. Damit ist nicht zu beurteilen, ob ggf. in einer Teilpopulation noch stärker oder auch weniger divergierende Beobachtungszeiten vorliegen.

Ergebnisse für die Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Morbidität – Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Betrachtet wird jeweils der Anteil der Patientinnen mit einer dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.

Fatigue, Schmerzen, Symptome im Brustbereich

Bei den Endpunkten Fatigue und Schmerzen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, die jeweils zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol ausfallen. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Beim Endpunkt Symptome im Brustbereich liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib vor. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

Übelkeit / Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall

Für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Armbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die VAS des EQ-5D-Fragebogens liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLO-C30 und EORTC QLO-BR23
(Funktionskalen)

Bei den Funktionskalen der EORTC-Fragebogen zeigt sich nur für einen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen:

Zukunftsperspektive

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

Weitere Funktionskalen

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild und sexuelle Aktivität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen – Gesamtrate SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Nebenwirkungen – Gesamtrate schwere UES (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Nebenwirkungen – Gesamtrate Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Nebenwirkungen – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ribociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A1

Für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in initialer endokriner Therapie zeigen sich einerseits Vorteile von Ribociclib in der Endpunktkategorie Mortalität und andererseits Nachteile in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau steht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben einem Hinweis auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß bei schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in initialer endokriner Therapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Fragestellung A2

Für die Fragestellung A2 liegen keine relevanten Daten vor.

Fragestellung B1

Da in der relevanten Teilpopulation der Studie MONALEESA-3 kein Vergleich von Ribociclib mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie stattfindet, ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Fragestellung B1 nicht belegt.

Aus den Ergebnissen zur Studie MONALEESA-3 ergeben sich in der Zusammenfassung sowohl Vor- als auch Nachteile für Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant zu folgenden Endpunkten:

- Vorteil bei Mortalität (Gesamtüberleben)
- Nachteile bei UE-Endpunkten:
 - Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4), darunter insbesondere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenien): Aufgrund der Größe des Effektes liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials vor.
 - Abbruch wegen UE

In der Gesamtschau resultiert weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant.

Fragestellung B2

Für prä- und perimenopausale Patientinnen, die die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol. Diese Aussage bezieht sich ausschließlich auf einen Teil der Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Patientinnen, die (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt sind und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ribociclib.

Tabelle 4: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b		
A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt
A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^d oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt^c ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen geringeren Nutzen^{f, g}

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete 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.</p> <p>c: Aus den Ergebnissen der Studie MONALEESA-3 resultiert in der Gesamtschau weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant.</p> <p>d: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>e: Es wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet B2 eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet B2 nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen</p> <p>f: In der Studie MONALEESA-7 waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>g: Diese Aussage bezieht sich ausschließlich auf einen Teil der Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Patientinnen, die (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt sind und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-releasing Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die jeweils die Kombination von Ribociclib mit Aromatasehemmern sowie die Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant umfassen. Die Fragestellungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt im Zuge einer Erweiterung des Anwendungsgebietes von Ribociclib. Die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib als initialer endokriner Therapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen ist Gegenstand der Nutzenbewertung A17-45 [3].

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer 	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer 	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^c oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer 	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^d Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib (Fortsetzung)

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete 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.</p> <p>c: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>d: Es wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet B2 eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet B2 nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; HER2: humaner epidermaler Wachstumsrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

Der pU folgt dem G-BA in der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen A1, B1 und B2. Für Fragestellung A2 sieht der pU – abweichend zur Festlegung des G-BA – neben Tamoxifen auch Letrozol und Anastrozol als geeignete Vergleichstherapie an. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.9.1). Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellung A2 ist damit Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Unter initialer endokriner Therapie wird in der vorliegenden Bewertung die Erstlinientherapie für das fortgeschrittene bzw. metastasierte Krankheitsstadium verstanden.

Die Unterteilung nach Therapielinien für das fortgeschrittene Stadium macht zunächst keine Aussage über eine etwaige (neo)adjuvante Therapie für ein früheres Krankheitsstadium. Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst auch (neo)adjuvant vortherapierte Patientinnen. Diese sind in ihrer Gesamtheit nicht eindeutig einer Fragestellung zuzuordnen. Bei diesen Patientinnen ist die Art der Vortherapie zu berücksichtigen, wenn das Rezidiv während oder kurz nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie auftrat. In dieser Situation sind bei initialer endokriner Therapie nicht alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet.

Der pU legt Auswertungen vor, bei denen Patientinnen, deren (neo)adjuvante Therapie mehr als 12 Monate vor Diagnose eines Rezidivs beendet war, der Gruppe mit initialer endokriner Therapie zugeordnet werden. Patientinnen, bei denen ein Rezidiv während oder \leq 12 Monate nach Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie auftrat, teilt der pU der endokrin vorbehandelten Gruppe zu, auch wenn sie sich für das fortgeschrittene Stadium in der Erstlinientherapie befinden. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Eine ausführliche Erläuterung und Begründung der Vorgehensweise für (neo)adjuvant vorbehandelte Patientinnen befindet

sich in Abschnitt 2.9.3.2 der vorliegenden Bewertung sowie in den Beschreibungen der bewerteten Studien (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ribociclib (Stand zum 26.11.2018)
- bibliografische Recherche zu Ribociclib (letzte Suche am 23.11.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ribociclib (letzte Suche am 23.11.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ribociclib (letzte Suche am 24.01.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt nur zu einem Teil der möglichen Wirkstoffkombinationen Daten vor. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten.

Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen

Fragestellung G-BA	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT (MONALEESA-3)
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT (MONALEESA-7) ▪ keine Daten
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Daten ▪ RCT (MONALEESA-3)
B2	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer ▪ in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT (MONALEESA-7) ▪ keine Daten
HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die vom pU vorgelegten Studien sind nicht für alle Fragestellungen relevant. Nähere Erläuterungen hierzu finden sich in den Abschnitten 2.4, 2.5, 2.6 und 2.7.

2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie

2.4.1 Eingeschlossene Studien

Die Informationsbeschaffung des pU ist in Abschnitt 2.3 beschrieben. In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MONALEESA-3	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.4.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.2 Studiencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONA-LEESA-3	doppelblind, parallel	postmenopausale Frauen ^b mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenen Brustkrebs, keine oder maximal eine Vorbehandlung mit endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484) ^c Placebo + Fulvestrant (N = 242) ^c Davon relevante Teilpopulationen für die Fragestellung A1 (initiale endokrine Therapie): Ribociclib + Fulvestrant (n = 238) Placebo + Fulvestrant (n = 129)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder Patientin Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	175 Zentren in Australien, Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Jordanien, Kanada, Kolumbien, Korea, Libanon, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Thailand, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 06/2015–laufend 1. Datenschnitt: nach 364 PFS-Ereignissen (03.11.2017) Ausstehende Analysen: ▪ Zwischenanalyse nach Eintreten von 263 Todesfällen ▪ Finale Analyse nach Eintreten von 351 Todesfällen	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: an der Studie konnten auch Männer teilnehmen, allerdings wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen</p> <p>c: insgesamt wurden N = 727 Patientinnen randomisiert. Vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung verstarb eine Patientin, die in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>d: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 10 beschrieben</p> <p>HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor2; HR: Hormonrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Studie	Intervention	Vergleich
MONALEESA-3	Ribociclib 600 mg Kapseln oral, Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus + Fulvestrant 500 mg i.m., Tag 1 und Tag 15 des 1. Zyklus, danach an Tag 1 jedes weiteren Zyklus	Placebo Kapseln oral, Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus + Fulvestrant 500 mg i.m., Tag 1 und Tag 15 des 1. Zyklus, danach an Tag 1 jedes weiteren Zyklus
<p><u>Dosisanpassungen:</u> Ribociclib / Placebo: Reduktion (auf 400 mg/Tag oder 200 mg/Tag), Unterbrechung oder Abbruch bei Toxizität zulässig Fulvestrant: keine Anpassung erlaubt</p>		
<p><u>erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ endokrine Therapie außer Fulvestrant ([neo]adjuvant oder Erstlinie für fortgeschrittenes Stadium)^a ▪ neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie ▪ Strahlentherapie ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ palliative begrenzte Strahlentherapie ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn ▪ systemische Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn <p><u>nicht erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, Fulvestrant oder CDK4/6 Inhibitoren ▪ jede andere Krebstherapie ▪ Anthrazykline (Doxorubicin ≥ 450 mg/m², Epirubicin ≥ 900 mg/m²) <p><u>erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Behandlungen zur Behandlung von UEs, Krebsymptomen und Begleiterkrankungen, soweit nicht anders vermerkt ▪ Kortikosteroide als Einzeldosen, topische Anwendung (z. B. Ausschlag), inhalative Sprays (z. B. obstruktive Atemwegserkrankung), Augentropfen oder lokale Injektionen (z. B. intraartikulär) ▪ Bisphosphonate/Denosumab zur Behandlung von Osteoporose oder zur Prävention von Skelett-bezogenen Ereignissen für Patientinnen mit Knochenmetastasen ▪ Hämatopoetische Wachstumsfaktoren ▪ Palliative Strahlentherapie (außer für Zielläsionen) ▪ Kurzzeittherapie (< 5 Tage) mit einer maximalen täglichen Gesamtdosis von 4 mg Dexamethason (z. B. bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Antiemetikum) <p><u>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Warfarin oder andere Coumarin-ähnliche Antikoagulantien ▪ folgende Substanzen, wenn sie nicht 7 Tage vor dem Zyklus 1 Tag 1 abgesetzt werden konnten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4/5, einschließlich Grapefruit, Grapefruit-Hybriden, Pampelmuse, Sternfrucht und Bitterorange ▫ Medikamente mit enger therapeutischer Breite mit überwiegender Metabolisierung über CYP3A4/5 ▫ Medikamente mit bekanntem Risiko für eine QT-Verlängerung ▫ pflanzliche Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel ≥ 7 Tage vor Studienbeginn 		
<p>a: Teilpopulation der Patientinnen in Fragestellung A1: keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium, neo(adjuvante Therapie > 12 Monate vor Rezidiv CDK: Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent Kinase); i.m.: intramuskulär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Die Studie MONALEESA-3 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), in der eine Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 726 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in einer 2:1-Randomisierung. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Lungen- und Lebermetastasen (ja / nein) und vorheriger endokriner Therapie (siehe unten). Alle Frauen in der Studie befanden sich in der Postmenopause.

Voraussetzung für die Aufnahme war, dass die Patientinnen mit höchstens einer endokrinen Therapie im fortgeschrittenen Stadium vorbehandelt waren. Es konnten also sowohl Frauen eingeschlossen werden, die bereits eine (neo)adjuvante endokrine Therapie für das frühe Krankheitsstadium und maximal eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben, als auch Frauen, die als erste endokrine Therapie eine Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv und nach einer endokrinen Erstlinientherapie einen Progress hatten. Der Tumor sollte für eine Resektion oder eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein. Die Patientinnen mussten zudem zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 haben.

Für die Bewertung des Zusatznutzens ist nur eine Teilpopulation der Studie MONALEESA-3 relevant (im Folgenden als Teilpopulation A1 bezeichnet). Nähere Erläuterungen hierzu finden sich weiter unten im Abschnitt „Für die Bewertung relevante Teilpopulationen der Studie MONALEESA-3.“

Gemäß Fachinformation wird Fulvestrant bei Patientinnen angewendet, die noch keine endokrine Therapie erhalten haben sowie bei Patientinnen, die während oder nach adjuvanter Therapie mit einem Antiöstrogen ein Rezidiv erlitten haben [4]. Dies trifft auf 99 Patientinnen (77 %) im Vergleichsarm der Teilpopulation A1 zu. 29 Patientinnen (22 %) im Vergleichsarm wurden zuletzt mit einem Aromatasehemmer vorbehandelt. Für diese waren die Voraussetzungen für eine Fulvestrant-Therapie nicht gegeben. Der G-BA hat allerdings Fulvestrant in dieser Therapiesituation ohne Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Daher wird die gesamte Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen.

Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression. Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe wurden, abgesehen von der oben dargestellten Vorbehandlungssituation, gemäß der aktuellen Fachinformationen verabreicht [4,5]. Ein Wechsel der Behandlungen, insbesondere von Placebo zu Ribociclib, war nicht möglich.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Für die Bewertung relevante Teilpopulationen der Studie MONALEESA-3

Der pU leitet den Zusatznutzen von Ribociclib für postmenopausale Patientinnen anhand der gesamten Studienpopulation ab, ohne nach Therapielinien zu unterscheiden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Der G-BA hat aber zwischen Patientinnen mit initialer endokriner Therapie und Patientinnen mit Progression nach vorheriger endokriner Therapie unterschieden und teilweise unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Fulvestrant ist bei endokrin vorbehandelten Patientinnen nur unter bestimmten Voraussetzungen zweckmäßige Vergleichstherapie, und zwar nach vorheriger Antiöstrogen-Behandlung. Diese Bedingung ist in der Studie MONALEESA-3 für vorbehandelte Patientinnen nicht erfüllt. Allein deswegen können beide Teilpopulationen nicht gemeinsam betrachtet werden. Der Zusatznutzen von Ribociclib wird für beide Teilpopulationen getrennt bewertet.

Der pU hat der pU für die Studie MONALEESA-3 Subgruppenanalysen vorgelegt, in denen er die Studienpopulation nach endokriner Vortherapie getrennt ausgewertet hat. Die Strata lauten:

- A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation
- B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Teilpopulation A umfasst:

- Patientinnen, die niemals eine endokrine Therapie erhalten haben
- Patientinnen, die eine (neo)adjuvante endokrine Therapie erhalten haben, die mindestens 12 Monate vor Diagnose eines Rezidivs beendet gewesen sein musste.

Teilpopulation B umfasst:

- Patientinnen, die während oder ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten
- Patientinnen, mit Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie, die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für das fortgeschrittene Stadium einen weiteren Progress erlitten
- Patientinnen, die mit metastasiertem Brustkrebs erstmals diagnostiziert wurden und die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für dieses Stadium einen Progress erlitten.

Diese Aufteilung wird für die vorliegende Nutzenbewertung übernommen. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.9.3.2. Daher wird für die hier betrachtete Fragestellung A1 die Teilpopulation A der Studie MONALEESA-3 herangezogen. Alle folgenden Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die relevante Teilpopulation der Studie, soweit nicht anders vermerkt.

Die Teilpopulation B der Studie wird in Fragestellung B1 betrachtet. Sie wird in Abschnitt 2.6 ausführlich beschrieben.

Datenschnitte

Ein erster Datenschnitt war nach 364 Ereignissen des primären Endpunktes PFS geplant und wurde am 03.11.2017 durchgeführt. Dieser Datenschnitt ist die Grundlage der vorliegenden Bewertung. Eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens soll erfolgen, wenn 263 Patientinnen verstorben sind, eine finale Analyse nach dem Eintreten von 351 Todesfällen.

Tabelle 10 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 10: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
MONALEESA 3	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 12 Wochen bis zum Tod, Studienende, Loss to Follow-up oder vorzeitigem Studienabbruch
Morbidität Symptome (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS)	alle 8 Wochen in den ersten 18 Monaten, danach alle 12 Wochen bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30	alle 8 Wochen in den ersten 18 Monaten, danach alle 12 Wochen bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie höchstens bis zur Progression (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden (Nebenwirkungen). Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 11 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie MONALEESA-3.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Studie	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Charakteristika		
Kategorie		
MONALEESA-3	N ^a = 238	N ^a = 129
Alter [Jahre], MW (SD)	64,3 (9,68)	64,5 (9,65)
Region, n (%)		
Asien	24 (10,1)	10 (7,8)
Europa und Australien	154 (64,7)	91 (70,5)
Lateinamerika	3 (1,3)	3 (2,3)
Nordamerika	45 (18,9)	20 (15,5)
Andere	12 (5,0)	5 (3,9)
ECOG-PS, n (%)		
0	142 (59,7)	90 (69,8)
1	96 (40,3)	39 (30,2)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
II	1 (0,4)	0 (0,0)
III	2 (0,8)	2 (1,6)
IV	235 (98,7)	127 (98,4)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
de novo	94 (39,5)	42 (32,6)
non de novo	144 (60,5)	87 (67,4)
≤ 12 Monate	4 (1,7)	1 (0,8)
> 12 Monate	140 (58,8)	86 (66,7)
medikamentöse Vorbehandlung, n(%)		
nein	109 (45,8)	48 (37,2)
ja	129 (54,2)	81 (62,8)
Art der letzten Behandlung, n (%)		
Chemotherapie	13 (5,5)	14 (10,9)
endokrine Therapie	55 (23,1)	38 (29,5)
Radiotherapie	62 (26,1)	35 (27,1)
Operation (nicht Biopsie)	44 (18,5)	27 (20,9)
andere	0 (0,0)	1 (0,8)
Setting der letzten Behandlung, n (%)		
adjuvant	90 (37,8)	62 (48,1)
neoadjuvant	3 (1,3)	2 (1,6)
therapeutisch	5 (2,1)	3 (2,3)
palliativ	28 (11,8)	12 (9,3)
nicht zutreffend ^b	44 (18,5)	27 (20,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) (Fortsetzung)

Studie	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Charakteristika		
Kategorie		
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Weichgewebe	13 (5,5)	9 (7,0)
Brust	1 (0,4)	0 (0,0)
Knochen	177 (74,4)	90 (69,8)
nur Knochen	49 (20,6)	25 (19,4)
viszeral	137 (57,6)	77 (59,7)
Lunge	84 (35,3)	45 (34,9)
Leber	47 (19,7)	23 (17,8)
Lunge oder Leber	110 (46,2)	62 (48,1)
ZNS	4 (1,7)	1 (0,8)
andere	50 (21,0)	27 (20,9)
Haut	11 (4,6)	4 (3,1)
Lymphknoten	117 (49,2)	67 (51,9)
keine	2 (0,8)	0 (0,0)
Therapieabbruch ^c , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Hierbei handelt es sich offenbar um Patientinnen, deren letzte Therapie in einer Operation bestand. c: Abbruch der gesamten Studienmedikation ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem		

In der für die Fragestellung A1 relevanten Teilpopulation zeigen sich keine wesentlichen Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studienpopulation besteht ausschließlich aus Frauen.

Die Patientinnen sind im Mittel 64 Jahre alt und stammen überwiegend aus Europa. Bis auf wenige Ausnahmen befinden sich alle Patientinnen im metastasierten Stadium der Erkrankung. Etwas mehr als ein Drittel erhielt die Diagnose erst nach dem Auftreten von Metastasen, fast alle anderen waren nach der Resektion des Primärtumors mehr als 12 Monate krankheitsfrei. Metastasen befanden sich zu Studienbeginn vor allem in Lymphknoten, Lunge, Leber oder Knochen.

Als letzte Behandlung vor Beginn der Studie erhielt jeweils etwa ein Viertel der Patientinnen eine endokrine Therapie oder eine Radiotherapie. Eine Operation war bei knapp einem Fünftel

der Patientinnen die letzte vorhergehende Maßnahme. Chemotherapien wurden nicht häufig verabreicht (< 8 %).

Tabelle 12 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Diese Angaben liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 vor.

Tabelle 12: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

Studie	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
MONALEESA-3	N = 483	N = 241
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Min; Max]	15,8 [0,9; 27,4]	12,0 [0,9; 25,9]
Mittelwert (SD)	13,3 (7,90)	11,9 (7,75)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptome / gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	13,7 [-0,7; 25,9] ^b	11,1 [-0,2; 24,9] ^b
Mittelwert (SD)	12,0 (7,73)	10,6 (7,62)
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	16,6 [1,0; 27,5]	12,3 [1,0; 25,9]
Mittelwert (SD)	13,6 (7,77)	12,3 (7,58)
a: Die Angaben zur Behandlungsdauer beziehen sich auf jegliche Studienmedikation.		
b: Negative Angaben bei der Beobachtungsdauer rühren daher, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erstmalig zum Screening erfolgte und der Zeitpunkt der Randomisierung als Referenz dient.		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war für die Gesamtpopulation im Ribociclib-Arm ca. 25 % länger als im Placeboarm. Die Beobachtungsdauern der meisten relevanten Endpunkte unterscheiden sich zwischen den Studienarmen in einer vergleichbaren Größenordnung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass patientenberichtete Endpunkte nur bis zur Progression und UEs bis 30 Tage nach Ende der Therapie beobachtet wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MONALEESA-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MONALEESA-3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben über European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30; Symptomskalen)
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D VAS)
 - Schmerz, erhoben anhand des Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (CTCAE Grad 3-4)
 - Gesamtrate Abbruch wegen UEs

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Systemorganklasse [SOC]; CTCAE Grad 3-4)
- Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2).

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Schmerz (BPI-SF)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; CTCAE Grad 3-4)
MONALEESA-3	j	j	n ^a	n ^a	j	j	j	j	j
a: Keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; j: ja; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus									

2.4.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Schmerz (BPI-SF)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)
MONALEESA-3	N	N	H ^b	- ^c	- ^c	H ^b	H ^b	N	H ^b	H ^b

a: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben
b: unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen bei potenziell informativer Zensierung in der Gesamtpopulation; Daten zur Beobachtungsdauer für die Teilpopulationen A1 und B1 liegen nicht vor
c: Keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; siehe Abschnitt 2.9.4.3.2.
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; H: hoch; N: niedrig;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der Studie MONALEESA-3 ist nur für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE niedrig. Für die Ergebnisse zu allen patientenberichteten Endpunkte, Gesamtraten der SUEs und schweren UEs sowie spezifische UEs kommt die unterschiedlich lange Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen bei potenziell informativer Zensierung zum Tragen. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass keine Angaben zu Beobachtungszeiten für die relevante Teilpopulation A1 der Studie zur Verfügung stehen. Damit ist nicht zweifelsfrei beurteilbar, ob ggf. in einer Teilpopulation noch stärker oder auch weniger divergierende Beobachtungszeiten vorliegen.

Dies entspricht weitgehend der Einschätzung des pU. Dieser sieht allerdings auch für den die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE ein hohes Verzerrungspotenzial.

2.4.3.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie bei Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs zusammen. Die Daten aus dem Dossier

des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) sind in Anhang B.1 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang C.1 der vorliegenden Bewertung.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Studie Endpunktkategorie	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MONALEESA-3					
1. Datenschnitt 03.11.2017					
Mortalität					
Gesamtüberleben	238	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (8,0)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (13,2)	0,61 [0,31; 1,17]; 0,129
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^c					
Fatigue	238	n. e. [22,1; n. e.] 57 (23,9)	129	n. e. [19,4; n. e.] 30 (23,3)	1,00 [0,64; 1,56]; 0,999
Übelkeit / Erbrechen	238	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (4,2)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (2,3)	1,66 [0,45; 6,08]; 0,435
Schmerzen	238	n. e. [22,3; n. e.] 38 (16,0)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (11,6)	1,34 [0,74; 2,45]; 0,332
Dyspnoe	238	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (4,2)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (6,2)	0,66 [0,26; 1,66]; 0,370
Schlaflosigkeit	238	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (6,7)	129	n. e. [24,9; n. e.] 8 (6,2)	1,05 [0,45; 2,45]; 0,914
Appetitverlust	238	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (6,3)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (2,3)	2,73 [0,79; 9,43]; 0,097
Obstipation	238	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (4,2)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (3,1)	1,28 [0,40; 4,09]; 0,682
Diarrhö	238	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (2,5)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	^d ; 0,083
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS			keine verwertbaren Daten		
Schmerz					
BPI-SF			keine verwertbaren Daten		

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)
(Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen) ^f					
allgemeiner Gesundheits- zustand	238	n. e. [22,1; n. e.] 56 (23,5)	129	22,4 [17,0; n. e.] 40 (31,0)	0,73 [0,48; 1,09]; 0,124
körperliche Funktion	238	n. e. [20,4; n. e.] 60 (25,2)	129	n. e. [19,5; n. e.] 29 (22,5)	1,09 [0,70; 1,70]; 0,693
Rollenfunktion	238	n. e. [22,1; n. e.] 57 (23,9)	129	n. e. [22,3; n. e.] 25 (19,4)	1,22 [0,76; 1,95]; 0,415
emotionale Funktion	238	22,3 [22,1; n. e.] 60 (25,2)	129	22,4 [19,6; n. e.] 31 (24,0)	1,02 [0,66; 1,57]; 0,941
kognitive Funktion	238	n. e. [20,3; n. e.] 64 (26,9)	129	22,4 [22,4; n. e.] 32 (24,8)	1,12 [0,73; 1,72]; 0,602
soziale Funktion	238	n. e. [n. e.; n. e.] 49 (20,6)	129	n. e. [22,1; n. e.] 24 (18,6)	1,12 [0,69; 1,83]; 0,650
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	238	k. A. 235 (98,7)	129	k. A. 123 (95,3)	–
SUEs	238	n. e. [n. e.; n. e.] 62 (26,1)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (14,0)	1,91 [1,13; 3,22]; 0,014
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	238	1,9 [1,51; 3,12]; 184 (77,3)	129	n. e. [20,30; n. e.] 34 (26,4)	5,10 [3,53; 7,38]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^g	238	n. e. [26,02; n. e.] 38 (16,0)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (6,2)	2,58 [1,20; 5,55]; 0,012
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE- Grad 3-4)	238	19,3 [10,18; n. e.] 107 (45,0)	129	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	^{-d} ; < 0,001
darin enthalten: Neutropenien (PT, CTCAE- Grad 3-4)	238	k. A. 105 (44,1)	129	k. A. 0 (0,0)	-

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)
(Fortsetzung)

<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen, basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen</p> <p>c: eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>d: Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>f: eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>g: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung sowie Abschnitt 2.9.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der hier betrachteten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden in der vorliegenden Datensituation zusätzlich die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation herangezogen. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib (siehe Anhang A). Aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den Teilpopulationen A1 und B1 (siehe Abschnitt 2.6.3.3) sowie der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 ist es in der vorliegenden Datensituation gerechtfertigt, die Ergebnisse der Gesamtpopulation bei der Interpretation der Ergebnisse auf die Teilpopulation zu übertragen. Daher wird in Fragestellung A1 in dieser Datenkonstellation für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für das Gesamtüberleben einen Zusatznutzen von Ribociclib allein auf Grundlage der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie ableitet.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant ist für Endpunkte der krankheitsspezifischen Symptomatik damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die VAS des EQ-5D-Fragebogens liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Schmerz (BPI-SF)

Für den Fragebogen BPI-SF liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant ist für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht und keine Angabe zur Aussagesicherheit macht.

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht und keine Angabe zur Aussagesicherheit macht.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht und keine Angabe zur Aussagesicherheit macht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht und keine Angabe zur Aussagesicherheit macht.

Weitere spezifische UEs

Zu weiteren spezifischen UEs liegen keine vollständigen verwertbaren Daten vor. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Studienarmen sind UEs nur bei Vorliegen von Ereigniszeitanalysen interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.3.2). Diese liefert der pU aber nur für eine von ihm getroffene Auswahl von UEs.

Der pU sieht für die Endpunkte zu Nebenwirkungen zwar ebenfalls einen höheren Schaden von Ribociclib, leitet daraus aber keine Herabstufung des Zusatznutzens ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, siehe Abschnitt 2.4.4.2.

2.4.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage einer Teilpopulation der Studie MONALEESA-3. Der pU stellt in seinem Dossier die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation nur im Rahmen von Subgruppenanalysen dar, da er selbst den Zusatznutzen anhand der Gesamtpopulation bewertet. Für Fragestellung A1 liegen keine Daten zu Subgruppen der relevanten Teilpopulation vor.

2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigen allerdings, dass über die Hälfte aller Ereignisse einen CTCAE-Grad von 3 oder 4 hatten. Daher wird der Endpunkt der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,61 [0,31; 1,17] p = 0,129 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: gering ^c
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		
Fatigue	n. e. vs. n. e. HR: 1,00 [0,64; 1,56] p = 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	n. e. vs. n. e. HR: 1,66 [0,45; 6,08] p = 0,435	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	n. e. vs. n. e. HR: 1,34 [0,74; 2,45] p = 0,332	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,26; 1,66] p = 0,370	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. n. e. HR: 1,05 [0,45; 2,45] p = 0,914	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	n. e. vs. n. e. HR: 2,73 [0,79; 9,43] p = 0,097	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 1,28 [0,40; 4,09] p = 0,682	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR: - ^d p = 0,083	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Schmerzen		
BPI-SF	keine verwertbaren Daten vorhanden	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)		
allgemeiner Gesundheitszustand	n. e. vs. 22,4 HR: 0,73 [0,48; 1,09] p = 0,124	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,70; 1,70] p = 0,693	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,76; 1,95] p = 0,415	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	22,3 vs. 22,4 HR: 1,02 [0,66; 1,57] p = 0,941	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	n. e. vs. 22,4 HR: 1,12 [0,73; 1,72] p = 0,602	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,12 [0,69; 1,83] p = 0,650	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	n. e. vs. n. e. HR: 1,91 [1,13; 3,22] HR: 0,52 [0,31; 0,88] ^e p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	1,9 vs. n. e. HR: 5,10 [3,53; 7,38] HR: 0,20 [0,14; 0,28] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UE	n. e. vs. n. e. HR: 2,58 [1,20; 5,55] HR: 0,39 [0,18; 0,83] ^e p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)	19,3 vs. n. e. Ereignisanteile: 107 (45,0 %) vs. 0 (0,0 %) HR: - ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich ^f
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (siehe Anhang A). Daher wird für die Teilpopulation A1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Das Ausmaß lässt sich nicht quantifizieren, ist aber aufgrund der Ergebnisse in der Gesamtpopulation nicht mehr als gering. d: Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f: Ableitung des Ausmaßes anhand der Ereignisanteile möglich, da ausschließlich im Ribociclib-Arm ein hoher Anteil an Ereignissen auftritt, gegenüber keinen Ereignissen im Vergleichsarm.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering^a 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere UE (CTCAE Grad 3-4): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hierunter insbesondere: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ▪ Abbruch wegen UE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a: Für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (siehe Anhang A). Daher wird für die Teilpopulation A1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit initialer endokriner Therapie zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Ribociclib. Die Vorteile ergeben sich in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben), die Nachteile in der Endpunktkategorie schwerwiegende und / schwere Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation basiert. Das Ausmaß des Zusatznutzens für Teilpopulation A1 ist daher nicht mehr als gering.

Bestimmend für die Ableitung des Schadens sind aufgrund der Größe und Aussagesicherheit der Effekte in den schweren UEs mit CTCAE Grad 3-4. Bei diesen Ereignissen handelt es sich überwiegend um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, und hier insbesondere schwere Neutropenien. Trotz des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ist bei diesen Endpunkten eine hohe Aussagesicherheit gegeben, da Effekte dieser Größenordnung nicht allein durch unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Behandlungsrmen zu erklären sind. Zudem treten die Effekte bereits früh im Studienverlauf auf. Für diese Endpunkte kann daher ein Hinweis auf einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes abgeleitet werden.

In der Gesamtschau steht für Fragestellung A1 damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben einem Hinweis auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in initialer endokriner

Therapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der – auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 – für postmenopausale Patientinnen einen beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit ableitet.

2.4.5 Liste der eingeschlossenen Studien

MONALEESA-3

Novartis. MONALEESA-3: a randomized double-blind, placebocontrolled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment; study CLEE011F2301 (MONALEESA-3); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis. MONALEESA-3: a randomized double-blind, placebocontrolled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment; study CLEE011F2301 (MONALEESA-3); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis Pharma Services. MONALEESA-3: a randomized double-blind, placebo-controlled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000617-43.

Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of LEE011 in men and postmenopausal women with advanced breast cancer: (MONALEESA-3); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.01.2019 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422615>.

Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of LEE011 in men and postmenopausal women with advanced breast cancer: (MONALEESA-3); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.01.2019 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02422615>.

Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA 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 2018; 36(24): 2465-2472.

2.5 Fragestellung A2: Prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie

2.5.1 Studienpool

Die Angaben zur Informationsbeschaffung des pU befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung.

Zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei prä- und perimenopausalen Patientinnen mit initialer endokriner Therapie hat der pU keine Daten vorgelegt. Für die Kombiantion von Ribociclib + Aromatasehemmer legt der pU die Studie MONALEESA-7 vor. Diese Studie ist für die Ableitung eines Zusatznutzens in Fragestellung A2 jedoch nicht relevant. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

MONALEESA-7 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), in der eine Kombination aus Ribociclib + nicht steroidaler Aromatasehemmer (NSAI) oder Ribociclib + Tamoxifen mit Placebo + NSAI oder Placebo + Tamoxifen verglichen wurde (Quellen siehe Abschnitt 2.7.5). Diese Studie umfasst sowohl Frauen mit initialer endokriner Therapie als auch Frauen, die unter einer vorangegangenen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie eine Progression erlitten haben. Eine Teilpopulation ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens in der Fragestellung A2 relevant. Die Charakteristika und Interventionen der Studie werden in Abschnitt 2.7.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

Kombination mit Tamoxifen nicht zugelassen

In der Studie MONALEESA-7 wird Ribociclib entweder mit einem Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol) oder mit Tamoxifen kombiniert. Die Kombination von Ribociclib mit Tamoxifen ist jedoch nicht zugelassen [5]. Wie der pU ausführt, wurde bei der EMA kein Antrag auf Zulassung für die Kombination mit Tamoxifen gestellt, da sich in dieser Konstellation ein erhöhtes Risiko für QT-Zeit-Verlängerungen einstellte [7]. Damit ist nur die Teilpopulation der Studie für die Nutzenbewertung relevant, in der Ribociclib zusammen mit einem Aromatasehemmer verabreicht wurde. Die Tamoxifen-Kombination wurde bei etwa 26 % der gesamten Studienpopulation verabreicht, und bei 36 % innerhalb der Teilpopulation mit initialer endokriner Therapie. Daher kann nicht die gesamte Teilpopulation der initial behandelten Patientinnen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, sondern nur die Subgruppe der mit einem Aromatasehemmer behandelten Patientinnen.

Kein randomisierter Vergleich in der relevanten Teilpopulation

Der G-BA hat für prä- und perimenopausale Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten, Tamoxifen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Abschnitt 2.2). Ein relevanter Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens erfordert daher die Kombination von Ribociclib + Aromatasehemmer (oder Fulvestrant) als Intervention und Tamoxifen als Vergleichstherapie. Ein derartiger randomisierter Vergleich liegt in der Studie MONALEESA-7 jedoch nicht vor. In der Studie MONALEESA-7 lässt sich auch keine Teilpopulation operationalisieren, die auf der Interventionsseite die Zulassung erfüllt (Ribociclib + Aromatasehemmer), auf der Komparatorseite die festgelegte zweckmäßige

Vergleichstherapie umsetzt (Placebo + Tamoxifen) und gleichzeitig noch einen randomisierten Vergleich darstellt.

Dies lässt sich auch nicht durch die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen erfüllen, in denen er jeweils Ergebnisse für Ribociclib + Tamoxifen und Ribociclib + Aromatasehemmer separat im Vergleich zur gesamten Placebogruppe (Placebo + Aromatasehemmer oder Tamoxifen) dargestellt. Dies stellt ebenfalls keinen randomisierten Vergleich dar und erlaubt damit keine Ableitung eines Zusatznutzens, zumal dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Vorbehandlung der Patientinnen unberücksichtigt bleibt.

Für die vorliegende Bewertung lässt sich aus der Studie MONALEESA-7 allerdings eine relevante Teilpopulation für Fragestellung B2 (prä- und perimenopausale Frauen mit vorheriger endokriner Therapie) operationalisieren. Hierbei handelt es sich um neo(adjuvant) vorbehandelte Frauen, deren Progress entweder unter der (neo)adjuvanten Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss dieser Therapie stattfand (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.9.3.2).

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegen für die Ableitung eines Zusatznutzens bei prä- und perimenopausalen Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten, keine relevanten Daten vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine relevanten Daten für die Fragestellung A2 vor. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung. Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie bei prä- und perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs legt der pU keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der – auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-7 – für prä- und perimenopausale Patientinnen einen beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit ableitet.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat. Angaben zur Studie MONALEESA-7 finden sich in Abschnitt 2.7.5.

2.6 Fragestellung B1: Postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

2.6.1 Vom pU herangezogene Studien

Die Angaben zur Informationsbeschaffung des pU befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung.

Der pU zieht für Fragestellung B1 die Studie MONALEESA-3 heran. Diese Studie untersucht den Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, zum Vergleich von Ribociclib + Aromatasehemmer hat der pU keine Daten vorgelegt.

Die Studie MONALEESA-3 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib jedoch nicht relevant, da Fulvestrant in der vorliegenden Situation für einen maßgeblichen Anteil der Patientinnen keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die Ergebnisse der Studie werden dennoch im Folgenden dargestellt, da der G-BA für Fragestellung B1 in dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund sieht, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigt, Fulvestrant, das in der Studie MONALEESA-3 auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.2).

2.6.2 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika, Informationen zu Datenschnitten und die geplante Nachbeobachtung von Endpunkten in der Studie MONALEESA-3 sind ausführlich in Abschnitt 2.4.2 beschrieben. Dort findet sich außerdem eine Beschreibung der Operationalisierung der Teilpopulationen der Studie nach endokriner Vorbehandlung.

Die Studie MONALEESA-3 umfasst eine Teilpopulation endokrin vorbehandelter Frauen, die prinzipiell Fragestellung B1 entspricht. Diese Teilpopulation umfasst 236 Frauen im Ribociclib-Arm und 109 Frauen im Vergleichsarm (2:1-Randomisierung). Dies entspricht knapp der Hälfte der Studienpopulation. Von diesen Patientinnen haben im Vergleichsarm 75 (69 %) als letzte endokrine Therapie vor Studieneinschluss einen Aromatasehemmer erhalten, die übrigen Patientinnen jeweils das Antiöstrogen Tamoxifen.

Fulvestrant, welches in der Studie MONALEESA-3 als Vergleichsintervention gegeben wurde, ist nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung zugelassen. Daher ist es für eine Mehrzahl der Patientinnen in dieser Teilpopulation keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Studie ist daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ribociclib für Fragestellung B1 abzuleiten. Entsprechend dem Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden aber auch Studien als Vergleich berücksichtigt, in denen Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewendet wurde (siehe Abschnitt 2.2). Die Ergebnisse der Teilpopulation werden daher im Folgenden dargestellt.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Charakteristika		
Kategorie		
MONALEESA-3	N ^a = 236	N ^a = 109
Alter [Jahre], MW (SD)	62,5 (9,90)	61,0 (11,52)
Region, n (%)		
Asien	16 (6,8)	6 (5,5)
Europa und Australien	185 (78,4)	79 (72,5)
Lateinamerika	3 (1,3)	0 (0,0)
Nordamerika	23 (9,7)	22 (20,2)
Andere	9 (3,8)	2 (1,8)
ECOG-PS, n (%)		
0	160 (67,8)	66 (60,6)
1	75 (31,8)	43 (39,4)
keine Angabe	1 (0,4)	0 (0,0)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
II	1 (0,4)	0 (0,0)
III	1 (0,4)	0 (0,0)
IV	234 (99,2)	109 (100,0)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
de novo	2 (0,8)	0 (0,0)
non de novo	234 (99,2)	109 (100,0)
≤ 12 Monate	18 (7,6)	8 (7,3)
> 12 Monate	216 (91,5)	101 (92,7)
Progression im Therapieverlauf		
Rezidiv während oder ≤ 12 Monate nach (neo)adjuvanter endokriner Therapie, ohne endokrine Therapie für fortgeschrittenes Stadium	137 (58,1)	71 (65,1)
Progression nach endokriner Therapie für fortgeschrittenes Stadium, mit oder ohne (neo)adjuvante endokrine Therapie	99 (41,9)	38 (34,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) (Fortsetzung)

Studie	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Charakteristika		
Kategorie		
Art der letzten Behandlung, n (%)		
Chemotherapie	1 (0,4)	0 (0,0)
endokrine Therapie	145 (61,4)	59 (54,1)
zielgerichtete Therapie	2 (0,8)	1 (0,9)
Radiotherapie	69 (29,2)	39 (35,8)
Operation (nicht Biopsie)	19 (8,1)	10 (9,2)
andere	4 (1,7)	0 (0,0)
Setting der letzten Behandlung		
adjuvant	110 (46,6)	48 (44,0)
neoadjuvant	0 (0,0)	2 (1,8)
therapeutisch	71 (30,1)	29 (26,6)
palliativ	36 (15,3)	20 (18,3)
nicht zutreffend ^b	19 (8,1)	10 (9,2)
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Weichgewebe	10 (4,2)	5 (4,6)
Brust	2 (0,8)	1 (0,9)
Knochen	184 (78,0)	88 (80,7)
nur Knochen	51 (21,6)	25 (22,9)
viszeral	151 (64,0)	67 (61,5)
Lunge	59 (25,0)	26 (23,9)
Leber	85 (36,0)	39 (35,8)
Lunge oder Leber	127 (53,8)	57 (52,3)
ZNS	2 (0,8)	1 (0,9)
andere	50 (21,2)	24 (22,0)
Haut	9 (3,8)	4 (3,7)
Lymphknoten	81 (34,3)	47 (43,1)
Therapieabbruch ^c , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Hierbei handelt es sich offenbar um Patientinnen, deren letzte Therapie in einer Operation bestand. c: Abbruch der gesamten Studienmedikation ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem		

In der betrachteten Teilpopulation zeigen sich nur wenige Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen. Auffällig ist ein über doppelt so hoher Anteil von Patientinnen aus Nordamerika im Placeboarm. Die Studienpopulation besteht ausschließlich aus Frauen.

Die Patientinnen sind im Mittel 62 Jahre alt und stammen überwiegend aus Europa. Bis auf einzelne Ausnahmen befinden sich alle Patientinnen im metastasierten Stadium der Erkrankung. Nahezu alle erhielten die Diagnose ihrer Krebserkrankung bereits in einem früheren Stadium. Mehr als 90 % waren nach der Resektion des Primärtumors mehr als 12 Monate krankheitsfrei. Metastasen befanden sich zu Studienbeginn vor allem in Knochen (knapp 79 %), aber auch in Lunge oder Leber (53 %) und Lymphknoten (37 %). In der Teilpopulation haben 40 % der Frauen bereits eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten, während 60 % ein Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie erlitten.

Als letzte Behandlung vor Beginn der Studie erhielten knapp 60 % der Patientinnen eine endokrine Therapie, etwas mehr als 30 % eine Strahlentherapie. Eine Operation war bei knapp 8 % der Patientinnen die letzte vorhergehende Maßnahme.

Für die Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie MONALEESA-3 stehen im Dossier nur Angaben zur Gesamtpopulation zur Verfügung. Diese werden in Tabelle 12 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) wird in Tabelle 13 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

2.6.3 Ergebnisse zu der vom pU herangezogenen Studie

2.6.3.1 Betrachtete patientenrelevante Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS
 - Schmerz, erhoben anhand des BPI-SF
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate SUEs
 - Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)
 - Gesamtrate Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; CTCAE Grad 3-4)
 - Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2).

Tabelle 20 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie MONALEESA-3 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 20: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Schmerz (BPI-SF)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; CTCAE Grad 3-4)
MONALEESA-3	j	j	n ^a	n ^a	j	j	j	j	j
a: Keine verwertbaren Daten für die betrachtete Teilpopulation vorhanden BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; j: ja; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus									

2.6.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 21 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Schmerz (BPI-SF)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)
MONALEESA-3	N	N	H ^b	- ^c	- ^c	H ^b	H ^b	N	H ^b	H ^b
<p>a: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben b: unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen bei potenziell informativer Zensierung in der Gesamtpopulation; Daten zur Beobachtungsdauer für die Teilpopulation A1 und B1 liegen nicht vor c: Keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation B1 vorhanden; siehe Abschnitt 2.9.4.3.2. BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>										

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die hier betrachtete Teilpopulation entspricht dem für Patientinnen mit initialer endokriner Therapie (Fragestellung A1). Für nähere Ausführungen siehe Abschnitt 2.4.3.2.

2.6.3.3 Ergebnisse

Tabelle 22 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zusammen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) sind in Anhang B.2 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang C.2 der vorliegenden Bewertung.

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MONALEESA-3					
1. Datenschnitt 03.11.2017					
Mortalität					
Gesamtüberleben	236	n. e [n. e.; n. e.] 50 (21,1)	109	n. e [n. e.; n. e.] 32 (29,4)	0,68 [0,44; 1,07]; 0,093
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^c					
Fatigue	236	19,7 [14,7; n. e.] 76 (32,2)	109	16,8 [9,3; n. e.] 34 (31,2)	0,83 [0,55; 1,24]; 0,358
Übelkeit / Erbrechen	236	n. e [n. e.; n. e.] 3 (1,3)	109	n. e [n. e.; n. e.] 3 (2,8)	0,35 [0,07; 1,77]; 0,185
Schmerzen	236	n. e [22,0; n. e.] 49 (20,8)	109	21,3 [16,6; n. e.] 23 (21,1)	0,74 [0,45; 1,22]; 0,229
Dyspnoe	236	n. e [n. e.; n. e.] 12 (5,1)	109	n. e [19,5; n. e.] 7 (6,4)	0,57 [0,22; 1,46]; 0,234
Schlaflosigkeit	236	n. e [n. e.; n. e.] 20 (8,5)	109	n. e [19,5; n. e.] 9 (8,3)	0,83 [0,38; 1,83]; 0,642
Appetitverlust	236	n. e [n. e.; n. e.] 10 (4,2)	109	n. e [n. e.; n. e.] 2 (1,8)	1,98 [0,43; 9,06]; 0,372
Obstipation	236	n. e [n. e.; n. e.] 11 (4,7)	109	n. e [n. e.; n. e.] 4 (3,7)	1,19 [0,38; 3,74]; 0,768
Diarrhö	236	n. e [n. e.; n. e.] 1 (0,4)	109	n. e [n. e.; n. e.] 0 (0)	- ^d ; 0,617
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten				
Schmerz					
BPI-SF	keine verwertbaren Daten				

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen) ^f					
allgemeiner Gesundheits- zustand	236	22,4 [16,6; n. e.] 75 (31,8)	109	16,7 [12,9; n. e.] 34 (31,2)	0,85 [0,56; 1,28]; 0,423
körperliche Funktion	236	22,0 [19,4; n. e.] 66 (28,0)	109	14,9 [11,1; n. e.] 31 (28,4)	0,73 [0,47; 1,13]; 0,151
Rollenfunktion	236	22,0 [16,5; n. e.] 75 (31,8)	109	16,8 [16,6; n. e.] 27 (24,8)	1,03 [0,66; 1,61]; 0,895
emotionale Funktion	236	23,1 [19,4; n. e.] 59 (25,0)	109	19,4 [16,8; 22,6] 30 (27,5)	0,70 [0,45; 1,09]; 0,110
kognitive Funktion	236	19,4 [15,0; 23,1] 79 (33,5)	109	19,4 [14,8; n. e.] 25 (22,9)	1,21 [0,77; 1,90]; 0,418
soziale Funktion	236	22,4 [18,5; n. e.] 64 (27,1)	109	21,3 [14,9; n. e.] 24 (22,0)	0,94 [0,58; 1,50]; 0,783
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	235	k. A. 234 (99,6)	109	k. A. 105 (96,3)	–
SUEs	235	n. e [n. e.; n. e.] 73 (31,1)	109	n. e [n. e.; n. e.] 22 (20,2)	1,47 [0,91; 2,37]; 0,115
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	235	1,2 [0,95; 1,87] 187 (79,6)	109	n. e. [11,56; n. e.] 37 (33,9)	3,64 [2,55; 5,19]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^g	235	n. e [n. e.; n. e.] 43 (18,3)	109	n. e [n. e.; n. e.] 7 (6,4)	2,81 [1,26; 6,26]; 0,008
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)	235	13,8 [7,39; n. e.] 108 (46,0)	109	n. e [n. e.; n. e.] 5 (4,6)	13,05 [5,32; 32,03]; < 0,001
darin enthalten: Neutropenien (CTCAE- Grad 3-4)	235	k. A. 95 (40,4)	109	k. A. 0 (0,0)	-

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) (Fortsetzung)

<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen, basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die Variable Vortherapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) und dem entsprechenden Interaktionsterm mit Behandlung</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen</p> <p>c: eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>d: Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>f: eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>g: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied in der Studie MONALEESA-3

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der hier betrachteten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib (siehe Anhang A). Aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den Teilpopulationen A1 (siehe Abschnitt 2.4.3.3) und B1 sowie der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 ist es in der vorliegenden Datensituation gerechtfertigt, die Ergebnisse der Gesamtpopulation bei der Interpretation der Ergebnisse auf die Teilpopulation zu übertragen.. Daher wird in Fragestellung B1 in dieser Datenkonstellation für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Vorteil für Ribociclib abgeleitet.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib. Aufgrund der Größe des Effektes liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials vor.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib. Aufgrund der Größe des Effektes liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials vor.

Sonstige Endpunkte

Für alle übrigen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

2.6.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt in seinem Dossier die Ergebnisse für die Teilpopulation der endokrin vorbehandelten Patientinnen nur im Rahmen von Subgruppenanalysen dar, da er selbst den Zusatznutzen für postmenopausale Patientinnen anhand der Gesamtpopulation bewertet. Für Fragestellung B1 liegen keine Daten zu Subgruppen der betrachteten Teilpopulation vor.

2.6.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Aus den Ergebnissen zur Studie MONALEESA-3 ergeben sich in der Zusammenfassung sowohl Vor- als auch Nachteile für Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant zu folgenden Endpunkten:

- Vorteil bei Mortalität (Gesamtüberleben)
- Nachteile bei UE-Endpunkten:
 - Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4), darunter insbesondere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenien): Aufgrund der Größe des Effektes liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials vor.
 - Abbruch wegen UE

In der Gesamtschau resultiert weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant.

2.6.5 Liste der vom pU eingeschlossenen Studien

Angaben zur Studie MONALEESA-3 finden sich in Abschnitt 2.4.5.

2.7 Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

2.7.1 Eingeschlossene Studien

Die Angaben zur Informationsbeschaffung des pU befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung. In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Der pU legt für Fragestellung B2 zur Kombination von Ribociclib + Aromatasehemmer die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie vor. Sie wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Diese Studie untersucht den Vergleich von Ribociclib + Aromatasehemmer gegenüber Aromatasehemmer, zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant hat der pU keine Daten vorgelegt.

Tabelle 23: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MONALEESA-7	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.7.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.7.2 Studiencharakteristika

Tabelle 24 und Tabelle 25 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONA-LEESA-7	doppelblind, parallel	prä- und perimenopausale Frauen (≥ 18 und < 60 Jahre) mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, keine oder adjuvante Vorbehandlung mit endokriner Therapie	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen oder NSAI (N = 335) Placebo + Goserelin + Tamoxifen oder NSAI (N = 337) Davon relevante Teilpopulation ^b : Ribociclib + Goserelin + Letrozol (N = 100) ^c Placebo + Goserelin + Letrozol (N = 105) ^c	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientin Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	188 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Hongkong, Indien, Italien, Kanada, Kolumbien, Korea, Libanon, Malaysia, Mexiko, Polen, Portugal, Russland, Saudi-Arabien, Schweiz, Singapur, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigte Arabische Emirate 11/2014–laufend 1. Datenschnitt: nach 329 PFS-Ereignissen (20. Aug. 2017) Ausstehende Analysen: ▪ Zwischenauswertung nach Eintreten von 189 Todesfällen ▪ Finale Auswertung nach Eintreten von 252 Todesfällen	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Patientinnen mit Rezidiv während oder bis zu 1 Jahr nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie

c: in der relevanten Teilpopulation wurden ca. 19 % der Patientinnen nicht mit Letrozol, sondern mit Tamoxifen oder Anastrozol behandelt

d: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 26 beschrieben

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen;

NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Intervention	Vergleich
MONA-LEESA-7	Ribociclib 600 mg Kapseln oral, Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus, + Goserelin 3,6 mg, subkutan Implantat, Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus, + Letrozol 2,5 mg oral 1-mal täglich ^a	Placebo Kapseln oral, Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus, + Goserelin 3,6 mg, subkutan Implantat, Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus, + Letrozol 2,5 mg oral 1-mal täglich ^a
Dosisanpassungen: Ribociclib / Placebo: Reduktion (auf 400 mg/Tag oder 200 mg/Tag), Unterbrechung oder Abbruch bei Toxizität zulässig Goserelin und Letrozol: keine Anpassung erlaubt		
<u>erlaubte Vorbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ (neo)adjuvante endokrine Therapie ▪ Goserelin (z. B. bei Endometriose) ≤ 28 Tage vor Studienbeginn ▪ maximal eine Chemotherapie bis 28 Tage vor Studienbeginn ▪ systemische Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn ▪ Strahlentherapie ≥ 4 Wochen oder lokal begrenzte palliative Strahlentherapie ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn 		
<u>nicht erlaubte Vorbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CDK4/6-Inhibitoren ▪ hormonelle Antikrebstherapie für das fortgeschrittene Stadium (außer kurzfristige Anwendung von weniger als 14 bzw. 28 Tagen vor Randomisierung) ▪ jede andere Krebstherapie 		
<u>erlaubte Begleitbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide als Einzeldosen, topische Anwendung (z. B. Ausschlag), inhalative Sprays (z. B. obstruktive Atemwegserkrankung), Augentropfen oder lokale Injektionen (z. B. intraartikulär) ▪ Kurzzeittherapie (< 5 Tage) mit einer maximalen täglichen Gesamtdosis von 4 mg Dexamethason (z. B. bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Antiemetikum) ▪ Medikamente zur Behandlung von UEs, Krebs symptomen, Begleiterkrankungen und unterstützende Medikamente (z. B. Schmerzmedikamente, Antiemetika, Antidiarrhoika) ▪ Bisphosphonate/Denosumab zur Behandlung von Osteoporose oder zur Prävention von skelettbezogenen Ereignissen für Patientinnen mit Knochenmetastasen ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren ▪ palliative Radiotherapie (Zielläsionen ausgenommen) 		
<u>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ folgende Substanzen, wenn sie nicht 7 Tage vor dem Zyklus 1 Tag 1 abgesetzt werden konnten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4/5, einschließlich Grapefruit, Grapefruit-Hybriden, Pampelmuse, Sternfrucht und Bitterorange ▫ Medikamente mit bekanntem Risiko für eine QT-Verlängerung ▫ Medikamente mit enger therapeutischer Breite mit überwiegender Metabolisierung über CYP3A4/5 ▫ starke CYP2D6 Induktoren oder Inhibitoren für Patientinnen, die Tamoxifen erhielten ▫ pflanzliche Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel ▪ Warfarin oder andere Coumarin-ähnliche Antikoagulantien 		
a: in der relevanten Teilpopulation wurden außerdem ca. 19 % der Patientinnen mit Tamoxifen oder Anastrozol behandelt CDK: Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent Kinase); CYP: Cytochrom P450; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Studie MONALEESA-7 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), in der eine Kombination aus Ribociclib + NSAI oder Ribociclib + Tamoxifen mit Placebo + NSAI oder Placebo + Tamoxifen verglichen wurde. Die Kombination von Ribociclib + Tamoxifen ist nicht zugelassen, was für die Bewertung des Zusatznutzens in Fragestellung B2 aber nicht ins Gewicht fällt (siehe Abschnitt 2.9.4.1). Eingeschlossen wurden insgesamt 672 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- oder Lungenmetastasen (ja / nein), vorheriger Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung (ja / nein) sowie endokrinem Kombinationspartner (Tamoxifen + Goserelin oder NSAI + Goserelin). Der Tumor sollte für eine Resektion oder eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein. Die Patientinnen mussten zudem zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1 haben.

Die Behandlung soll kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression erfolgen. Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe werden, abgesehen von der nicht zulassungskonformen Kombination von Tamoxifen mit Ribociclib, gemäß der aktuellen Fachinformationen verabreicht [4,5]. Ein Wechsel der Behandlungen, insbesondere von Placebo zu Ribociclib, war nicht möglich.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Alle Patientinnen in der Studie waren prä- oder perimenopausal und hatten noch keine endokrine Vorbehandlung im fortgeschrittenen Stadium erhalten. Es befinden sich also keine Patientinnen in Zweitlinientherapie in der Studie. Dennoch ist eine Teilpopulation der Studie für die Nutzenbewertung relevant, für die ein Vergleich von Ribociclib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung B2 angemessen ist. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

Festlegung des Kombinationspartners für Ribociclib / Placebo in der Studie MONALEESA-7

Ob eine Patientin in der Studie zusätzlich zu Ribociclib / Placebo Tamoxifen oder einen NSAI erhielt, hing unter anderem von der Dauer seit Ende der vorhergehenden endokrinen Therapie ab:

- Bei endokrin therapienaiven Patientinnen und bei Patientinnen, deren (neo)adjuvante endokrine Therapie ≥ 12 Monate zurücklag, entschied der Prüfarzt, ob die Patientin Tamoxifen oder einen NSAI (Letrozol oder Anastrozol) erhalten sollte. Diese Patientinnen umfasst Fragestellung A2; sie werden hier darum nicht weiter betrachtet.
- Patientinnen, deren (neo)adjuvante endokrine Therapie bei Randomisierung < 12 Monate zurücklag, erhielten eine endokrine Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie:

- Bei Vortherapie mit Tamoxifen oder Fulvestrant erhielt die Patientin einen NSAI (Letrozol oder Anastrozol, nach Entscheidung des Prüfarztes)
- Bei Vortherapie mit Letrozol, Anastrozol oder Exemestan erhielt die Patientin Tamoxifen

Bei Patientinnen mit frühem Rezidiv nach (neo)adjuvanter Therapie ist also die endokrine Therapie sowohl in der Interventions- als auch in der Vergleichsgruppe durch die (erfolglose) Vortherapie vorgegeben. Dies hat Konsequenzen für die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Teilpopulation, wie im Folgenden erläutert wird.

Für die Bewertung relevante Teilpopulation der Studie MONALEESA-7

In die Studie MONALEESA-7 wurden Patientinnen mit oder ohne vorhergehende (neo)adjuvante endokrine Therapie eingeschlossen, die noch keine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Krankheitsstadium erhalten hatten.

Obwohl alle Patientinnen in der Studie in Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Krankheitsstadium behandelt wurden, kann eine Population von Patientinnen identifiziert werden, die für Fragestellung B2 relevant ist. Dies ergibt sich daraus, dass der pU in seinem Dossier 2 Therapiesituationen unterscheidet:

- Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie oder mit Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und
- Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie.

Die Gruppe der Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie wird für die Bewertung von Fragestellung B2 eingeschlossen. Diese Patientinnen sind bis auf wenige Ausnahmen (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt. Bei Patientinnen mit Rezidiv kurz nach Abschluss der endokrinen adjuvanten Therapie ist gemäß Leitlinien eine Folgebehandlung mit demselben Wirkstoff nicht sinnvoll (siehe Abschnitt 2.9.3.2). Eine erneute Tamoxifenbehandlung (die die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen mit initialer endokriner Therapie darstellt) kommt also nicht regelhaft als Vergleichstherapie in Frage.

In der vorliegenden Studie erhielten diese Patientinnen einen Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol). Von den Aromatasehemmern ist Anastrozol für prä- und perimenopausale Patientinnen nicht zugelassen [8]. Deshalb sind für die Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich Patientinnen relevant, die Letrozol zusammen mit Ribociclib bzw. Placebo erhalten haben. Daten zu diesen Patientinnen liegen im Dossier nicht vor. Sie machen jedoch 81 % der Teilpopulation der Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie aus. Dieser Anteil ist hoch genug, um die gesamte Teilpopulation für die vorliegende Bewertung heranzuziehen. Nähere

Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.9.3.2 der vorliegenden Bewertung. Alle weiteren Angaben beziehen sich, sofern nicht anders gekennzeichnet, auf die beschriebene Teilpopulation.

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Für prä- und perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie hat der G-BA eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei sind die geltenden Zulassungen zu beachten.

Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat. Dabei ist Tamoxifen in diesem Fall keine sinnvolle Alternative, da laut Angaben des pU fast alle Patientinnen der relevanten Teilpopulation bereits mit Tamoxifen vorbehandelt sind. Die Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird laut G-BA im Anwendungsgebiet B nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Die Gestagene sind zudem nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Somit stehen an zugelassenen Wirkstoffen nur Letrozol und Exemestan zur Verfügung. Daher ist die durchgängige Anwendung von Letrozol in der relevanten Teilpopulation eine Therapie im Sinne einer Therapie nach Maßgabe des Arztes anzusehen (siehe Abschnitt 2.9.3.2). Eine Aussage zum Zusatznutzen kann daher nur für Patientinnen getroffen werden, für die Letrozol eine angemessene Therapie darstellt.

Datenschnitte

Ein erster Datenschnitt war nach 329 PFS-Ereignissen geplant und wurde am 20. August 2017 durchgeführt. Dieser Datenschnitt ist die Grundlage der vorliegenden Bewertung. Eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens soll erfolgen, wenn 189 Patientinnen verstorben sind, die finale Analyse nach dem Eintreten von 252 Todesfällen.

Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 26 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 26: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
MONALEESA-7	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 12 Wochen bis zum Tod, Studienende, vorzeitigem Studienabbruch oder Loss to Follow-up
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS)	alle 8 Wochen in den ersten 18 Monaten, danach alle 12 Wochen bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23	alle 8 Wochen in den ersten 18 Monaten, danach alle 12 Wochen bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie höchstens bis zur Progression (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden (Nebenwirkungen). Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 27 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
Charakteristika		
Kategorie		
MONALEESA-7	N ^a = 100	N ^a = 105
Alter [Jahre], MW (SD)	41,6 (6,23)	43,8 (6,17)
Region, n (%)		
Asien	26 (26,0)	25 (23,8)
Europa und Australien	42 (42,0)	50 (47,6)
Lateinamerika	9 (9,0)	8 (7,6)
Nordamerika	12 (12,0)	13 (12,4)
Andere	11 (11,0)	9 (8,6)
ECOG-PS, n (%)		
0	75 (75,0)	85 (81,0)
1	24 (24,0)	18 (17,1)
2	0 (0,0)	1 (1,0)
keine Angabe	1 (1,0)	1 (1,0)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
IV	100 (100,0)	105 (100,0)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
de novo	0 (0,0)	0 (0,0)
non de novo	100 (100,0)	105 (100,0)
≤ 12 Monate	3 (3,0)	1 (1,0)
> 12 Monate	97 (97,0)	104 (99,0)
Wirkstoffkombination mit Ribociclib / Placebo		
Letrozol	80 (80,0) ^b	86 (81,9) ^b
Anastrozol	17 (17,0) ^b	15 (14,3) ^b
Tamoxifen	3 (3,0) ^b	4 (3,8) ^b
Art der letzten Behandlung, n (%)		
Chemotherapie	6 (6,0)	12 (11,4)
endokrine Therapie	51 (51,0)	47 (44,8)
Radiotherapie	36 (36,0)	40 (38,1)
Operation (nicht Biopsie)	10 (10,0)	8 (7,6)
andere	0 (0,0)	2 (1,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) (Fortsetzung)

Studie	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
Charakteristika		
Kategorie		
Setting der letzten Behandlung		
adjuvant	75 (75,0)	72 (68,6)
neoadjuvant	0 (0,0)	1 (1,0)
palliativ	11 (11,0)	13 (12,4)
therapeutisch	6 (6,0)	11 (10,5)
keine ^c	10 (10,0)	8 (7,6)
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Weichgewebe	6 (6,0)	7 (6,7)
Knochen	70 (70,0)	69 (65,7)
nur Knochen	24 (24,0)	24 (22,9)
viszeral	62 (62,0)	65 (61,9)
Lunge	31 (31,0)	33 (31,4)
Leber	36 (36,0)	47 (44,8)
Lunge oder Leber	52 (52,0)	65 (61,9)
andere	17 (17,0)	8 (7,6)
Haut	5 (5,0)	3 (2,9)
Lymphknoten	32 (32,0)	40 (38,1)
Therapieabbruch ^d , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: eigene Berechnung c: Hierbei handelt es sich offenbar um Patientinnen, deren letzte Therapie in einer Operation bestand. d: Abbruch der gesamten Studienmedikation ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

In der für die Fragestellung B2 relevanten Teilpopulation zeigen sich keine wesentlichen Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studienpopulation besteht ausschließlich aus Frauen.

Die Patientinnen sind im Mittel 43 Jahre alt und stammen überwiegend aus Europa, Australien und Asien. Alle Patientinnen befinden sich im metastasierten Stadium der Erkrankung. Alle erhielten die Diagnose ihrer Krebserkrankung bereits in einem früheren Stadium und waren bis auf wenige Ausnahmen nach der Resektion des Primärtumors mehr als 12 Monate krankheitsfrei. Metastasen befanden sich zu Studienbeginn vor allem in Knochen (knapp 68 %), aber auch in Lunge oder Leber (52 % vs. 62 %) sowie Lymphknoten (32 % vs. 38 %).

Als letzte Behandlung vor Beginn der Studie erhielten knapp 48 % der Patientinnen eine endokrine Therapie und etwa 37 % eine Radiotherapie. Operationen oder Chemotherapien fanden weniger häufig statt (jeweils bis etwa 10 % der Patientinnen).

Mögliche Kombinationspartner von Ribociclib und Placebo in der relevanten Teilpopulation waren Tamoxifen, Letrozol und Anastrozol. Bei 81 % der Patientinnen wurde die Studienmedikation mit Letrozol kombiniert, bei 16 % mit Anastrozol und bei etwa 3 % mit Tamoxifen. Auch wenn die Population der Patientinnen, die Ribociclib bzw. Placebo in Kombination mit Letrozol erhielten, die relevante Teilpopulation darstellt, kann die gesamte Population der Patientinnen mit Rezidiv ≤ 12 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie für die Bewertung herangezogen werden.

Tabelle 28 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-7, da für diese für die Teilpopulation nicht vorliegen.

Tabelle 28: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation)

Studie	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen	Placebo + NSAI / Tamoxifen
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
MONALEESA-7	N = 335	N = 337
Behandlungsdauer^a [Monate]		
Median [Min; Max]	15,2 [0,0; 30,1]	12,0 [0,5; 30,1]
Mittelwert (SD)	14,4 (7,22)	11,2 (7,36)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptome / gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	14,8 [-0,9; 27,7] ^b	11,1 [-1,0; 27,6] ^b
Mittelwert (SD)	13,2 (7,00)	10,6 (6,97)
EORTC QLQ-BR23		
Median [Min; Max]	13,7 [-0,9; 27,7] ^b	10,4 [-1,0; 27,6] ^b
Mittelwert (SD)	12,8 (7,13)	10,2 (7,11)
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	15,7 [1,0; 30,1]	12,4 [0,5; 30,1]
Mittelwert (SD)	14,7 (7,00)	12,2 (7,09)
a: Die Angaben zur Behandlungsdauer beziehen sich auf jegliche Studienmedikation. b: Negative Angaben bei der Beobachtungsdauer rühren daher, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erstmalig zum Screening erfolgte und der Zeitpunkt der Randomisierung als Referenz dient. EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; NSAI: nicht steroidal Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war im Ribociclib-Arm ca. 25 % länger als im Placeboarm. Die Beobachtungsdauern der meisten relevanten Endpunkte unterscheiden sich zwischen den Studienarmen in einer vergleichbaren Größenordnung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass patientenberichtete Endpunkte nur bis zur Progression und UEs bis 30 Tage nach Ende der Therapie beobachtet wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 29 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 29: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MONALEESA-7	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MONALEESA-7 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.7.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.7.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire, breast cancer specific module 23 (EORTC QLQ-BR23, Symptomskalen)
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate SUEs
 - Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)
 - Gesamtrate Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; CTCAE Grad 3-4)
 - Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2).

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 30: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; CTCAE Grad 3-4)	
MONALEESA-7	j	j	j	n ^a	j	j	j	j	j	j	
a: Keine verwertbaren Daten für die relevanten Teilpopulationen vorhanden CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; j: ja; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus											

2.7.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 31: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)
MONALEESA-7	N	N	H ^b	H ^b	- ^c	H ^b	H ^b	H ^b	N	H ^b	H ^b
<p>a: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben b: unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen bei potenziell informativer Zensierung in der Gesamtpopulation; Daten für die Teilpopulation B2 liegen nicht vor c: keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation; siehe Abschnitt 2.9.4.3.2 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der Studie MONALEESA-7 ist nur für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE niedrig. Für die Ergebnisse zu allen patientenberichteten Endpunkte, Gesamtraten der SUEs und schweren UEs sowie spezifische UEs kommt die unterschiedlich lange Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen zum Tragen. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass keine Angaben zu Beobachtungszeiten für die beiden relevanten Teilpopulationen der Studie zur Verfügung stehen. Damit ist nicht zweifelsfrei beurteilbar, ob ggf. in einer Teilpopulation noch stärker oder auch weniger divergierende Beobachtungszeiten vorliegen.

Dies entspricht weitgehend der Einschätzung des pU. Dieser sieht allerdings auch für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE ein hohes Verzerrungspotenzial.

2.7.3.3 Ergebnisse

Tabelle 32 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zusammen, bei denen es nach endokriner

Therapie zu einer Progression gekommen ist. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) liegen für die Gesamtpopulation der Studie vor. Sie sind in Anhang B.3 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang C.3 der vorliegenden Bewertung.

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie Endpunktkategorie	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
MONALEESA-7					
1. Datenschnitt 20.08.2017					
Mortalität					
Gesamtüberleben	100	n. e. [21,26; n. e.] 18 (18,0)	105	28,2 [28,19; n. e.] 21 (20,0)	0,89 [0,47; 1,71]; 0,730
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^c					
Fatigue	100	27,7 [19,4; 27,7] 22 (22,0)	105	16,6 [10,9; n. e.] 38 (36,2)	0,41 [0,24; 0,71]; 0,001
Übelkeit / Erbrechen	100	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (5,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (3,8)	1,13 [0,30; 4,25]; 0,862
Schmerzen	100	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (12,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (22,9)	0,44 [0,22; 0,88]; 0,017
Dyspnoe	100	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (7,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (2,9)	2,12 [0,54; 8,28]; 0,267
Schlaflosigkeit	100	24,9 [19,4; 24,9] 12 (12,0)	105	22,2 [22,2; n. e.] 5 (4,8)	2,34 [0,74; 7,40]; 0,136
Appetitverlust	100	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (8,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (5,7)	1,17 [0,40; 3,41]; 0,769
Obstipation	100	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (8,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (3,8)	1,50 [0,45; 5,04]; 0,509
Diarrhö	100	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,0)	0,97 [0,06; 15,52]; 0,981

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) ^c					
Neben- wirkungen der systemischen Therapie	100	16,6 [9,2; 19,4] 45 (45,0)	105	13,1 [9,2; n. e.] 41 (39,0)	1,00 [0,65; 1,54]; 0,990
Symptome im Brustbereich	100	24,0 [24,0; n. e.] 12 (12,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (17,1)	0,45 [0,21; 0,96]; 0,036
Symptome im Armbereich	100	n. e. [16,7; n. e.] 18 (18,0)	105	22,2 [22,2; n. e.] 20 (19,0)	0,80 [0,42; 1,53]; 0,509
Belastung durch Haarausfall			keine verwertbaren Daten ^d		
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten				
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) ^e					
allgemeiner Gesundheits- zustand	100	22,1 [16,6; n. e.] 31 (31,0)	105	14,8 [12,9; n. e.] 34 (32,4)	0,73 [0,44; 1,22]; 0,222
körperliche Funktion	100	n. e [19,4; n. e.] 20 (20,0)	105	22,2 [22,2; n. e.] 23 (21,9)	0,78 [0,42; 1,45]; 0,417
Rollenfunktion	100	22,1 [19,4; n. e.] 29 (29,0)	105	n. e. [14,8; n. e.] 30 (28,6)	0,71 [0,42; 1,21]; 0,214
emotionale Funktion	100	19,3 [16,6; n. e.] 29 (29,0)	105	16,6 [12,9; n. e.] 36 (34,3)	0,66 [0,40; 1,08]; 0,098
kognitive Funktion	100	22,1 [14,8; n. e.] 34 (34,0)	105	14,8 [11,3; n. e.] 38 (36,2)	0,63 [0,39; 1,01]; 0,063
soziale Funktion	100	22,1 [16,6; n. e.] 31 (31,0)	105	19,4 [16,6; n. e.] 29 (27,6)	0,78 [0,46; 1,32]; 0,349

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
EORTC QLQ-BR23 (Funktionskalen) ^c					
Körperbild	100	24,0 [13,0; 27,7] 36 (36,0)	105	16,6 [11,1; n. e.] 38 (36,2)	0,73 [0,45; 1,17]; 0,196
sexuelle Aktivität	100	n. e. [16,9; n. e.] 20 (20,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (21,0)	0,81 [0,44; 1,48]; 0,487
Freude am Sex			keine verwertbaren Daten ^d		
Zukunfts- perspektive	100	24,0 [24,0; n. e.] 16 (16,0)	105	n. e. [14,8.; n. e.] 25 (23,8)	0,49 [0,25; 0,96]; 0,032
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	100	k. A.	105	k. A.	–
SUEs	100	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (17,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (14,3)	1,04 [0,52; 2,10]; 0,904
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	100	1,0 [0,95; 2,17] 77 (77,0)	105	n. e. [15,97; n. e.] 32 (30,5)	3,77 [2,48; 5,72]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^f	100	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (5,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (3,8)	1,01 [0,27; 3,84]; 0,983
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)	100	10,1 [0,99; n. e.] 53 (53,0)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (4,8)	14,04 [5,60; 35,24]; < 0,001
darin enthalten: Neutropenien (PT, CTCAE- Grad 3-4)	100	k. A.	105	k. A.	-

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) (Fortsetzung)

<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen, vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin), basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen, vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)</p> <p>c: eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>d: Unklarer Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf; bis zum 1. Erhebungszeitpunkt (Zyklus 3) drastisch sinkender Anteil der Patientinnen in der Auswertung</p> <p>e: eine Verminderung des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>f: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben, eine alleinige Beendigung der Letrozol-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; NSAI: nicht steroidale Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung sowie Abschnitt 2.9.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Betrachtet wird jeweils der Anteil der Patientinnen mit einer dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.

Fatigue, Schmerzen, Symptome im Brustbereich

Bei den Endpunkten Fatigue und Schmerzen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, die jeweils zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol ausfallen. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Beim Endpunkt Symptome im Brustbereich liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib vor. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

Übelkeit / Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall

Für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Armbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Der pU leitet insgesamt für die Endpunkte zur Symptomatik einen Zusatznutzen von Ribociclib + Placebo ab, allerdings auf Grundlage der Gesamtpopulation und ohne Angabe zur Aussagesicherheit.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die VAS des EQ-5D-Fragebogens liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Bei den Funktionsskalen der EORTC-Fragebogen zeigt sich nur für einen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen:

Zukunftsperspektive

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

Weitere Funktionsskalen

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild und sexuelle Aktivität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 einen Zusatznutzen von Ribociclib ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht.

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht und keine Angabe zur Aussagesicherheit macht.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hierfür allerdings die Gesamtpopulation heranzieht und keine Angabe zur Aussagesicherheit macht.

Der pU sieht für die Endpunkte zu Nebenwirkungen zwar ebenfalls einen höheren Schaden von Ribociclib, leitet daraus aber keine Herabstufung des Zusatznutzens ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, siehe Abschnitt 2.7.4.2.

Weitere spezifische UEs

Zu weiteren spezifischen UEs liegen keine vollständigen verwertbaren Daten vor. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Studienarmen sind UEs nur bei Vorliegen von Ereigniszeitanalysen interpretierbar (siehe Abschnitt 2.7.3.2). Diese liefert der pU aber nur für eine von ihm getroffene Auswahl von UEs.

2.7.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage einer Teilpopulation der Studie MONALEESA-7. Der pU stellt in seinem Dossier die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation nur im Rahmen von Subgruppenanalysen dar, da er selbst den Zusatznutzen anhand der Gesamtpopulation bewertet. Für Fragestellung B2 liegen keine Daten zu Subgruppen der betrachteten Teilpopulation vor.

2.7.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.7.3.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 33).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Die Symptomskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und –BR23 werden als nicht schwerwiegende / nicht schwere Endpunkte angesehen, da aus dem Dossier nicht hervorgeht, ob die Symptome der Patientinnen in der relevanten Teilpopulation in einem Bereich liegen, der als schwerwiegend / schwer anzusehen wäre. Zudem liegen keine Informationen zu absoluten Schwellenwerten der EORTC-Skalen vor, die auf einer Skala einen Übergang von nicht schwerer zu schwerer Ausprägung eines Symptoms oder Folgekomplikation markieren.

Tabelle 33: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 28,2 HR: 0,89 [0,47; 1,71]; p = 0,730	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		
Fatigue	27,7 vs. 16,6 HR: 0,41 [0,24; 0,71] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit / Erbrechen	n. e. vs. n. e. HR: 1,13 [0,30; 4,25] p = 0,862	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,22; 0,88] p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Dyspnoe	n. e. vs. n. e. HR: 2,12 [0,54; 8,28] p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	24,9 vs. 22,2 HR: 2,34 [0,74; 7,40] p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	n. e. vs. n. e. HR: 1,17 [0,40; 3,41] p = 0,769	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 1,50 [0,45; 5,04] p = 0,509	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR: 0,97 [0,06; 15,52] p = 0,981	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)
 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	16,6 vs. 13,1 HR: 1,00 [0,65; 1,54] p = 0,990	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	24,0 vs. n. e. HR: 0,45 [0,21; 0,96] p = 0,036	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Symptome im Armbereich	n. e. vs. 22,2 HR: 0,80 [0,42; 1,53] p = 0,509	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)		
allgemeiner Gesundheitszustand	22,1 vs. 14,8 HR: 0,73 [0,44; 1,22] p = 0,222	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. 22,2 HR: 0,78 [0,42; 1,45] p = 0,417	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	22,1 vs. n. e. HR: 0,71 [0,42; 1,21] p = 0,214	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	19,3 vs. 16,6 HR: 0,66 [0,40; 1,08] p = 0,098	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	22,1 vs. 14,8 HR: 0,63 [0,39; 1,01] p = 0,063	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)
 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
soziale Funktion	22,1 vs. 19,4 HR: 0,78 [0,46; 1,32] p = 0,349	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)		
Körperbild	24,0 vs. 16,6 HR: 0,73 [0,45; 1,17] p = 0,196	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 0,81 [0,44; 1,48] p = 0,487	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude am Sex	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Zukunftsperspektive	24,0 vs. n. e. HR: 0,49 [0,25; 0,96] p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUE	n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,52; 2,10] p = 0,904	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	1,0 vs. n. e. HR: 3,77 [2,48; 5,72] HR: 0,27 [0,17; 0,40] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ und Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	n. e. vs. n. e. HR: 1,01 [0,27; 3,84] p = 0,983	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)	10,1 vs. n. e. HR: 14,04 [5,60; 35,24] HR: 0,07 [0,03; 0,18] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ und Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

2.7.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Für die Kombination Ribociclib + Aromatasehemmer liegen für Fragestellung B2 relevante Daten vor. Allerdings gelten diese nicht für die gesamte von der Fragestellung umfasste Population, sondern ausschließlich für prä- und perimenopausale Patientinnen, die (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt sind und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben.

Tabelle 34 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 34: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen mit Rezidiv ≤ 12 Monate nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Morbidität: Fatigue)	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad 3-4): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Hierunter insbesondere: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Morbidität: Schmerzen)	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zukunftsperspektive)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Ribociclib zeigen sich für die Symptome Fatigue und Schmerzen sowie für 1 von insgesamt 10 Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zukunftsperspektive). Das Ausmaß ist gering bis beträchtlich. Dem steht ein Hinweis auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß bei schweren UE gegenüber. Darunter fallen insbesondere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Es ist anzunehmen, dass hier wie in der Gesamtpopulation der Studie schwere Neutropenien die bestimmenden Ereignisse sind (siehe Tabelle 50).

Für alle Effekte zugunsten von Ribociclib liegen lediglich Anhaltspunkte vor. Zudem ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein konsistentes Bild eines Vorteils über mehrere Endpunkte, sondern nur für einen von insgesamt 10 Endpunkten. Daraus kann kein Zusatznutzen bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Ganzes abgeleitet werden. Es verbleiben zwei positive Effekte zu Endpunkten der Symptomatik, die jedoch von ihrer Aussagesicherheit und ihrem Ausmaß nicht ausreichen, den beobachteten Nachteil aus schweren Nebenwirkungen auszugleichen.

Zusammenfassend ergibt sich für prä- und perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol. Diese Aussage bezieht sich ausschließlich auf einen Teil der Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Patientinnen, die (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt sind und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der – auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-7 – einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ribociclib mit hoher Aussagesicherheit ableitet.

2.7.5 Liste der eingeschlossenen Studien

MONALEESA-7

Novartis. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer: study CLEE011E2301 (MONALEESA-7); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer: study CLEE011E2301 (MONALEESA-7); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis Healthcare. A phase III randomized, double-blind, placebo controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 09.01.2019 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=10826>.

Novartis Pharma Services. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001931-36.

Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety in premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer (MONALEESA-7): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.08.2018 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278120>.

Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 904-915.

2.8 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 35 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 35: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b		
A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt
A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^d oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt^c ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen geringeren Nutzen^{f, g}

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete 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.</p> <p>c: Aus den Ergebnissen der Studie MONALEESA-3 resultiert in der Gesamtschau weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant.</p> <p>d: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>e: Es wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet B2 eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet B2 nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen</p> <p>f: In der Studie MONALEESA-7 waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>g: Diese Aussage bezieht sich ausschließlich auf einen Teil der Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Patientinnen, die (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt sind und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-releasing Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen (A1, A2, B1 und B2) für die Nutzenbewertung (siehe Tabelle 5). Zudem kommt für 3 dieser Fragestellungen (B1, A2 und B2) jeweils die Kombinationen von Ribociclib mit 2 verschiedenen Kombinationspartnern infrage (Ribociclib + Aromatasehemmer sowie Ribociclib + Fulvestrant, siehe Tabelle 3).

Der pU folgt bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dem G-BA für die Fragestellungen A1, B1 und B2. Dabei betrachtet er für Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) entsprechend dem Hinweis des G-BA auch solche Studien zum Vergleich mit Fulvestrant, in denen Patientinnen zuvor mit Aromatasehemmern vorbehandelt wurden.

Für Fragestellung A2 (initiale endokrine Therapie für prä- und perimenopausale Frauen) benennt der pU zusätzlich zu Tamoxifen auch die Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol (jeweils in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion). Er beruft sich hierbei auf deutsche und internationale Leitlinien, wonach prä- und perimenopausale Patientinnen bei Ausschaltung der Ovarialfunktion analog zu postmenopausalen Patientinnen zu behandeln seien [9-15]. Zudem stelle Tamoxifen für mindestens die Hälfte der Patientinnen keine wirksame Behandlung dar.

Den Ausführungen des pU wird nicht gefolgt. Anastrozol ist für prä- und perimenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie nicht zugelassen und stellt allein deswegen keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Letrozol ist für diese Patientinnen nur nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen zugelassen [8,16]. Der G-BA vertritt hinsichtlich des Menopausenstatus die Auffassung, dass prä- / peri- und postmenopausale Patientinnen nicht gleichzusetzen sind, da sie sich zum einen physiologisch unterscheiden, zum anderen eine andere hormonabhängige Tumorbilologie aufweisen können [17].

Deutsche Leitlinien wie die interdisziplinäre S3-Leitlinie zum Mammakarzinom oder die Leitlinie der DGHO empfehlen übereinstimmend Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion zur Therapie des HR-positiven Mammakarzinoms bei prä- und perimenopausalen Frauen. Andere Wirkstoffe werden nur bei Auftreten von Nebenwirkungen empfohlen, oder wenn die letzte Therapie mit Tamoxifen weniger als 12

Monate zurückliegt [15,18]. Eine gleichwertige Empfehlung für Aromatasehemmer oder Fulvestrant geht daraus nicht hervor.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt daher im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.9.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A und 4 B)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellungen

Der pU unterteilt sein Dossier in zwei Module A und B, denen er jeweils 2 Fragestellungen zugeordnet hat. Modul A umfasst dabei Daten zu postmenopausalen Frauen (Fragestellungen A1 und B1 der vorliegenden Bewertung), Modul B (Fragestellungen A2 und B2 der vorliegenden Bewertung) Daten zu prä- und perimenopausalen Frauen.

Postmenopausale Frauen (Fragestellungen A1 und B1 der vorliegenden Bewertung)

Der pU beabsichtigt, den Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie oder bei vorangegangener endokriner Therapie nachzuweisen. Er formuliert keine getrennten Fragestellungen nach Therapielinien, folgt allerdings der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für beide Indikationen. Die Bewertung soll auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen.

Das Vorgehen des pU ist nur teilweise sachgerecht. Der G-BA hat für Patientinnen mit initialer endokriner Therapie und Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie teilweise unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien benannt. Insbesondere der Umgang mit Fulvestrant, das in der vom pU eingeschlossenen Studie MONALEESA-3 der Komparator für beide Teilpopulationen ist, ist in beiden Fragestellungen unterschiedlich: Für endokrin vorbehandelte Frauen ist Fulvestrant nur nach vorheriger Therapie mit Antiöstrogenen eine zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.2). Daher erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens für postmenopausale Frauen jeweils getrennt für Frauen mit initialer endokriner Therapie (Fragestellung A1 der vorliegenden Bewertung) und Frauen mit vorausgegangener endokriner Therapie (Fragestellung B1 der vorliegenden Bewertung). Zudem umfasst die Fragestellung B1 des vorliegenden Berichts auch die Kombination von Ribociclib mit Aromatasehemmern. Für Fragestellung A1 ist die Kombination mit Aromatasehemmern hingegen nicht Teil des vorliegenden Berichts, sondern wurde bereits in der Dossierbewertung A17-45 bewertet [3].

Prä- / perimenopausale Frauen (Fragestellungen A2 und B2 der vorliegenden Bewertung)

Der pU beabsichtigt, den Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer und einem luteinisierendes-Hormon-releasing-Hormone(LHRH)-Agonisten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei prä- und perimenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie oder bei vorangegangener endokriner Therapie nachzuweisen. Er formuliert keine getrennten Fragestellungen nach Therapielinien. Die Bewertung soll auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen.

Der Zusatznutzen von Ribociclib für prä- und perimenopausale Frauen soll im Dossier unabhängig von der Therapielinie (Fragestellungen A2 und B2) bewertet werden. Zudem beabsichtigt der pU keine Daten zur Kombination mit Fulvestrant vorzulegen.

Das Vorgehen des pU ist nur teilweise sachgerecht. Der G-BA hat für Patientinnen mit initialer endokriner Therapie und Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien benannt (siehe Abschnitt 2.2). Daher erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens für prä- oder perimenopausale Frauen jeweils getrennt für Frauen mit initialer endokriner Therapie (Fragestellung A2 der vorliegenden Bewertung) und Frauen mit vorausgegangener endokriner Therapie (Fragestellung B2 der vorliegenden Bewertung). Zudem umfassen beide Fragestellung B1 des vorliegenden Berichts auch die Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant.

Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU zudem bei Fragestellung A2 neben Tamoxifen auch Aromatasehemmer ein. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.9.1).

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf die folgenden Punkte sachgerecht:

Intervention

Für postmenopausale Patientinnen (Fragestellung B1) sucht der pU ausschließlich nach Studien mit Fulvestrant als Kombinationspartner von Ribociclib. Für prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellungen A2 und B2) hingegen sucht er ausschließlich nach Studien mit Ribociclib + Aromatasehemmer (+ Gonadotropin-releasing-Hormon[GnRH]-Analogon). Ribociclib ist allerdings bei beiden Populationen in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmer zugelassen. Gegebenenfalls führt dies für die Fragestellungen B1, A2 und B2 zu einem unvollständigen Studienpool. Da die Überprüfung des Studienpools des pU aber weder Studien mit Aromatasehemmern ergeben hat, die für B1 relevant wären, noch Studien mit Fulvestrant für die Fragestellungen A2 und B2, ist die unvollständige Suchstrategie des pU für die Bewertung des Zusatznutzens bedeutungslos.

Vergleichstherapie

Der pU schließt auch Studien mit initialer endokriner Therapie bei prä- / perimenopausalen Patientinnen ein (Fragestellung A2), in denen Ribociclib mit Aromatasehemmern verglichen wird. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.9.1). Relevant sind in dieser Fragestellung nur Vergleiche von Ribociclib + Aromatasehemmer (oder Fulvestrant) mit Tamoxifen.

Endpunkte

Der pU nennt in den Einschlusskriterien Endpunkte, die die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.9.4.3.2 zu finden.

2.9.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A und 4 B)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Studienliste des pU ist vollständig. Eine Überprüfung ergab keinen Hinweis auf zusätzliche relevante Studien.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

2.9.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt 2 RCT in seine Bewertung ein. Beide Studien sind aufgrund der eingeschlossenen Patientinnen, der Art und Dosierung von Intervention und Vergleichstherapie grundsätzlich für die Nutzenbewertung relevant.

Die Studie MONALEESA-3 untersucht postmenopausale Patientinnen, die mit einer Kombination aus Ribociclib und Fulvestrant behandelt werden (Vergleich: Placebo + Fulvestrant). Sie ist für die Fragestellung A1 relevant, zudem werden Daten für die Fragestellung B1 betrachtet.

Die Studie MONALEESA-7 untersucht prä- und perimenopausale Patientinnen. In dieser placebokontrollierten Studie wird Ribociclib entweder mit Tamoxifen oder einem NSAI kombiniert (Letrozol oder Anastrozol). Sie umfasst Patientinnen, die sich den Fragestellungen A2 und B2 zuordnen lassen.

In beiden Studien wurden sowohl Patientinnen eingeschlossen, für die Ribociclib die initiale endokrine Therapie war, als auch Frauen mit vorheriger endokriner Therapie ([neo]adjuvant oder Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Stadium). Der pU leitet den Zusatznutzen aber anhand der Gesamtpopulationen der Studien ab, d. h. jeweils für prä- oder perimenopausale Patientinnen sowie für postmenopausale Patientinnen, nicht aber getrennt nach Therapielinie. Begründet wird dies im Falle der postmenopausalen Frauen damit, dass Fulvestrant eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Anwendungsgebiete sei. Zudem zeigten sich keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ für irgendeinen der untersuchten Endpunkte. Für die prä-/perimenopausalen Patientinnen argumentiert der pU analog: In der Studie MONALEESA-7 sei mit Tamoxifen oder Letrozol/Anastrozol die zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Patientengruppen umgesetzt. Effektmodifikationen durch die Therapielinie zeigten sich nur für wenige Endpunkte.

Das Vorgehen des pU entspricht nicht den durch den G-BA vorgegebenen Fragestellungen. Der Zusatznutzen wird daher für jede der 4 Fragestellungen getrennt bewertet (siehe Abschnitt 2.9.2).

Im Dossier des pU liegen allerdings für beide Studien Subgruppenanalysen nach endokriner Vortherapie vor. Die Subgruppen sind wie folgt definiert:

Studie MONALEESA-3 (Fragestellungen A1 und B1, postmenopausale Patientinnen)

- Keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation:
 - Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorherige endokrine Therapie
 - Patientinnen, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und noch keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben
- Maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation:
 - Patientinnen, die während oder \leq 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und noch keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben
 - Patientinnen, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv hatten und während oder nach einer darauffolgenden endokrinen Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung progredient wurden
 - Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne (neo)adjuvante Behandlung, die während oder nach einer endokrinen Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung progredient wurden

Studie MONALEESA-7 (Fragestellungen A2 und B2, prä-oder perimenopausale Patientinnen)

- keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie:
 - Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorherige endokrine Therapie
 - Patientinnen, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und noch keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben
- Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie:

- Patientinnen, die während oder ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und noch keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben

Der pU hat mit dieser Zuordnung jeweils Patientinnen mit einem frühen Rezidiv während oder ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie der Gruppe der endokrin vorbehandelten Patientinnen zugeordnet. Dieses Vorgehen ist in der vorliegenden Situation adäquat, wie nachfolgend erläutert wird.

Zuordnung von Patientinnen mit Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Verschiedene nationale und internationale Leitlinien setzen einen Abstand von 12 Monaten vom Ende der letzten endokrinen Therapie bis zum Rezidiv als Kriterium für die Wahl der Folgetherapie an [12,18,19]. Für endokrin therapienaive Patientinnen vor der Menopause wird allgemein Tamoxifen als Therapie der ersten Wahl empfohlen. In der S3-Leitlinie sowie der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wird folgendes Vorgehen empfohlen: Falls bei einem Rezidiv mehr als 12 Monate seit Ende der Behandlung vergangen sind, kann eine nochmalige Therapie mit Tamoxifen erwogen werden, ansonsten sind die Patientinnen mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant zu behandeln [12,18]. In der Studie MONALEESA-7 wurde die endokrine Therapie dementsprechend festgelegt: Patientinnen mit Progression während oder bis zu 12 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie waren mit Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol) + Goserelin zu behandeln, wenn sie vorher eine antiöstrogene Therapie (Tamoxifen oder Fulvestrant) erhalten hatten, und umgekehrt erfolgte die Behandlung mit Tamoxifen + Goserelin, wenn sie vorher eine Therapie mit Aromatasehemmern (Letrozol, Anastrozol oder Exemestan) erhalten hatten. Patientinnen, bei denen mehr Zeit seit Ende der adjuvanten endokrinen Therapie verstrichen war, konnten auch erneut mit Tamoxifen bzw. Aromatasehemmern behandelt werden.

Damit entspricht das Vorgehen in der Studie MONALEESA-7 den Empfehlungen der Leitlinien. Der überwiegende Anteil der Patientinnen mit frühem Rezidiv in der Studie MONALEESA-7 hat zuvor Tamoxifen erhalten (siehe Abschnitt 2.7.2). Damit kommt Tamoxifen als Vergleichstherapie für diese Patientinnen nicht mehr in Frage. Sie können also nicht Fragestellung A2 zugeordnet werden, da Tamoxifen für prämenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Bei Zuordnung dieser Population zu Fragestellung B2 ist eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen, wobei der G-BA ausführt, dass bei Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat im Anwendungsgebiet B2 die Evidenz nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet werde. Zudem seien die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.

Patientinnen mit frühem Rezidiv erhielten in der Studie MONALEESA-7 Tamoxifen, Letrozol oder Anastrozol jeweils in Kombination mit Ribociclib oder Placebo. Davon wurde Letrozol mit Abstand am häufigsten verabreicht, und zwar bei 81 % dieser Patientinnen (siehe Tabelle 27). Der Anteil der Patientinnen, die nicht zulassungsgerecht bzw. nicht leitliniengemäß behandelt wurden, wird daher als vernachlässigbar angesehen. Somit kann für die Teilpopulation der prä- oder perimenopausalen Patientinnen mit frühem Rezidiv (unter Tamoxifen) gelten, dass sie zulassungsgemäß und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden, da in dieser Konstellation die zugelassenen Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan primär als Vergleichstherapie infrage kommen. Dass Exemestan als einzige weitere Therapieoption in der Studie nicht verabreicht werden konnte, wird in diesem Zusammenhang als nicht bedeutsam angesehen.

Zusammenfassend ist es in der vorliegenden Situation sachgerecht, Patientinnen mit früh auftretendem Rezidiv als endokrin vorbehandelt anzusehen, Patientinnen mit Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der adjuvanten Therapie aber als therapienaiv für das fortgeschrittene Stadium.

Für die Studie MONALEESA-3, in der der pU die Patientinnen in derselben Weise aufteilt, gilt dies analog. Auch hier wären für Patientinnen mit einem „frühen“ Rezidiv die verschiedenen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gleichermaßen geeignet, sondern in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Tabelle 36 zeigt die Zuordnung der Patientinnen mit Rezidiv nach (neo)adjuvanter Therapie zu den einzelnen Fragestellungen.

Tabelle 36: Zuordnung von Patientinnen zu Fragestellungen in Abhängigkeit von endokriner Vorbehandlung

Population		Fragestellung ^a
Patientinnen ohne endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	und ohne bisherige endokrine (neo)adjuvante Therapie	A1 bzw. A2
	und mit Rezidiv mehr als 12 Monate nach (neo)adjuvanter endokriner Therapie	
	und mit Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach (neo)adjuvanter endokriner Therapie	B1 bzw. B2
Patientinnen mit endokriner Vortherapie im fortgeschrittenen Stadium		
a: Zuteilung zu A1 oder A2 bzw. B1 oder B2 abhängig vom Menopausenstatus		

Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MONALEESA-3 waren Patientinnen mit einer Fulvestrant-Vortherapie ausgeschlossen. Daher ist Fulvestrant in dieser Situation grundsätzlich als nächste Therapie geeignet, sofern die Patientinnen nicht mit einem Aromatasehemmer vorbehandelt waren. Für postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie hat der G-BA Fulvestrant

jedoch ohne Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Die entsprechende Teilpopulation ist damit für Fragestellung A1 relevant. Für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, ist Fulvestrant nur nach Antiöstrogen-Vorbehandlung die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Fragestellung B1 ist die Studie MONALEESA-3 damit nicht relevant. Entsprechend dem Hinweis des G-BA (siehe Abschnitt 2.2) werden allerdings auch solche Studien zum Vergleich mit Fulvestrant betrachtet, in denen Patientinnen zuvor mit Aromatasehemmern vorbehandelt wurden. Die Ergebnisse der Studie werden daher in Abschnitt 2.6 der vorliegenden Bewertung dargestellt.

Keine relevanten Daten für Fragestellung A2 vorhanden

In der Studie MONALEESA-7 wird Ribociclib oder Placebo mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer kombiniert. Ribociclib ist in Kombination mit Tamoxifen jedoch nicht zugelassen [5]. Somit ist nur eine Teilpopulation bewertungsrelevant, die mit Ribociclib + Aromatasehemmer behandelt wird. Für prä- und perimenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie ist jedoch Tamoxifen die zweckmäßige Vergleichstherapie. Ein randomisierter Vergleich von Ribociclib + Aromatasehemmer vs. Tamoxifen ist in der Studie MONALEESA-7 jedoch nicht möglich (siehe Abschnitt 2.5). Somit liegen für Fragestellung A2 keine relevanten Daten vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Zusatznutzen für prä- und perimenopausale Patientinnen auf Grundlage der gesamten Studienpopulation ableitet.

2.9.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A und 4 B)

2.9.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Design der Studien MONALEESA-3 und MONALEESA-7. Sind ausreichend. Angaben zu den Charakteristika der Studienpopulationen finden sich sowohl für die jeweiligen Gesamtpopulationen (Modul 4 A und 4 B, jeweils Abschnitt 4.3.1.2.1) wie auch für die Teilpopulationen der einzelnen Fragestellungen (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.3 und 4 B, Abschnitt 4.3.1.3.4).

Studiendesign

In der Studie MONALEESA-7 wurde Ribociclib unter anderem in Kombination mit Tamoxifen verabreicht. Tamoxifen ist als Kombinationspartner von Ribociclib jedoch nicht zugelassen [5]. Eine zulassungskonforme Anwendung von Ribociclib besteht daher ausschließlich für Patientinnen, die Ribociclib zusammen mit einem Aromatasehemmer erhalten haben. Dies betrifft etwa 73 % der Patientinnen in der Studie. Für Fragestellung A2 bedeutet dies, dass keine relevanten Daten aus der Studie vorliegen, weil ein randomisierter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist (siehe Abschnitt 2.9.3.2). Für

Fragestellung B2 bleibt die Kombination von Ribociclib + Tamoxifen ohne Konsequenz, weil in der relevanten Teilpopulation der Anteil der so behandelten Patientinnen unter 20 % liegt.

Studienpopulationen

Die Populationen der Studien MONALEESA-3 und MONALEESA-7 sind für die Nutzenbewertung relevant. Allerdings umfasst das Anwendungsgebiet von Ribociclib weitere Patientengruppen, die nicht in den Studien repräsentiert sind:

In die Studie MONALEESA-3 wurden keine Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der (neo)adjuvanten Therapie und erneutem Progress nach Erstlinie eingeschlossen. Damit liegen für diesen Teil der potenziell in Zweitlinie behandelbaren postmenopausalen Patientinnen keine Daten vor.

In die Studie MONALEESA-7 wurden keine Patientinnen mit Zweitlinientherapie, d. h. mit Progression nach endokriner Therapie für das fortgeschrittene Stadium, eingeschlossen. Daten für prä- und perimenopausale Patientinnen in dieser Therapielinie liegen damit nicht vor.

Zudem liegen aus der Studie MONALEESA-3 ausschließlich Daten zur Kombination von Ribociclib + Fulvestrant, aus der Studie MONALEESA-7 ausschließlich Daten zur Kombination von Ribociclib + Aromatasehemmer vor. Damit stehen für die Nutzenbewertung keine Daten zur Kombination Ribociclib + Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen (Teil der Fragestellung B1) sowie keine Daten zur Kombination Ribociclib + Fulvestrant bei prä- und perimenopausalen Patientinnen (Teile der Fragestellungen A2 und B2) vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

MONALEESA-3

Nach Angaben des pU sind die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da jeweils weit über 80 % der Patientinnen aus Ländern mit hohem medizinischem Versorgungsstandard stammten und kaukasischer Abstammung seien. Zudem zeige sich keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ und die Subgruppe der in Europa, Australien oder Nordamerika beheimateten Patientinnen weiche in den Studienergebnissen nicht von der Gesamtpopulation ab.

MONALEESA-7

Nach Angaben des pU sind die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da über 55 % der Studienpopulation kaukasischer Abstammung sei und sowohl das Alter als auch die Krankheits- und Behandlungscharakteristika jene der Zielpopulation im Behandlungsalltag widerspiegelt. Zudem sei die Mehrzahl der Patientinnen in Europa, Australien oder Nordamerika behandelt worden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.9.4.2 Verzerrungspotenzial

Methodik

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und 4 B, jeweils Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Er beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und verweist auf die in Anhang 4-F zu Modul 4 A und 4 B abgelegten Bewertungsbogen. Das geplante Vorgehen ist sachgerecht.

Ergebnisse

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Anhang 4-E).

Sofern nicht anders angegeben, bezieht sich die Bewertung des endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials gleichermaßen auf die Studie MONALEESA-3 (Modul 4 A) und MONALEESA-7 (Modul 4 B) sowie die jeweiligen bewertungsrelevanten Teilpopulationen.

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Studien MONALEESA-3 und MONALEESA-7 als niedrig. Dieser Bewertung wird zugestimmt.

Die Bewertung für das Ergebnis des Endpunkts Gesamtüberleben ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für beide Studien als niedrig ein. Dieser Bewertung wird zugestimmt.

Für die über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (letzter wurde nur in der Studie MONALEESA-7 eingesetzt) erhobenen Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden Ereigniszeitanalysen bis zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen. Der pU hat für die vorliegende Bewertung Todesfälle nicht als Ereignis gewertet und zudem eine Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen. Eine Verschlechterung galt hierbei dann als Ereignis, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Es geht aus den Unterlagen des pU nicht hervor, wie mit Patientinnen verfahren wird, bei denen die Erhebung nach einer einmaligen Verschlechterung um 10 Punkte beendet wird (beispielsweise wegen Progress), also die einmalige Verschlechterung nicht durch einen zweiten Wert bestätigt wird. Der pU bewertet die Ergebnisse als potenziell hoch verzerrt. Als Grund gibt der pU die zwischen den Therapiarmen unterschiedlichen medianen Beobachtungsdauern dieser Endpunkte an, welche maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert sind (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2).

Damit liegen für die Analyse wahrscheinlich Zensierungen vor, die potenziell informativ sind. Dieser Einschätzung wird zugestimmt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu den Nebenwirkungen, ausgewertet über die Zeit bis zum 1. Ereignis, ebenfalls wegen potenziell informativer Zensierung als hoch. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) sowie für das spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4) wird der Bewertung des hohen Verzerrungspotenzials gefolgt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund des frühen Auftretens von Ereignissen im Ribociclib-Arm bei den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) sowie Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3-4) im Vergleich zur medianen Beobachtungszeit (vgl. Abbildung 18, Abbildung 20, Abbildung 37, Abbildung 64 und Abbildung 66) und in Anbetracht der Größe der Effekte wird nicht davon ausgegangen, dass die potenziell informativen Zensierungen die beobachteten Effekte infrage stellen. Folglich ist für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Für die über den BPI-SF und über die VAS des EQ-5D gemessenen Endpunkte zu Morbidität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2), auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wird daher verzichtet.

2.9.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.9.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der Studien MONALEESA-3 bzw. MONALEESA-7, wodurch sie für die Nutzenbewertung nicht relevant sind. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.9.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt ist patientenrelevant. In den Studien MONALEESA-3 und -7 ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS ist jeweils operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 1. dokumentierten Progression oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Bestimmung der Krankheitsprogression basiert dabei auf bildgebenden Verfahren unter Anwendung der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Der pU führt mehrere Gründe auf, wegen derer er den Endpunkt als patientenrelevant einstuft. So habe eine Progression u. a. Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen, das Fortschreiten der Metastasierung führe zu einer höheren Symptomlast und habe auch therapeutische Konsequenzen wie z. B. vermehrte Kontrolluntersuchungen und Wechsel auf Folgetherapien mit mehr Nebenwirkungen.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Eine mögliche Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik nach einer Progression kann allein anhand bildgebender Verfahren nicht bewertet werden. Mit den in der Studie verwendeten Skalen wäre dies jedoch möglich, sofern sie auch nach Auftreten einer Progression weiter eingesetzt würden. Gleiches gilt für Nebenwirkungen, die nach Progression und dem damit einhergehenden Wechsel der Therapie auftreten. Eine Weiterbeobachtung über das Therapieende hinaus würde geeignetere Daten zur Nebenwirkungslast der gesamten Therapielinie liefern als die radiologische Progression. Den Ausführungen des pU lässt sich auch nicht entnehmen, dass der Endpunkt PFS ein hinreichend valides Surrogat für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik darstellt. Hierfür wäre eine systematische Recherche nach entsprechenden Studien und eine methodisch adäquate Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Surrogatendpunkt PFS und den interessierenden Endpunkten erforderlich [20].

- Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2): nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur 1. Krankheitsprogression unter der auf die Studienbehandlung folgenden Therapielinie oder dem Tod durch jegliche Ursache. Anders als beim PFS werden hier nicht nur radiologische Ereignisse gezählt, sondern auch klinische Progressionen, wobei der pU keine Angaben dazu macht, welche klinischen Kriterien hier Verwendung finden. Aus Angaben in Modul 5 des Dossiers geht jedoch hervor, dass in den Studien 80 % (MONALEESA-3) bzw. 88 % (MONALEESA-7) der Progressionsereignisse anhand radiologischer Kriterien festgestellt wurden. Damit gilt für die Patientenrelevanz dieses Endpunkts das zum PFS gesagte.

- Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 1. Initiierung einer Chemotherapie oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Nach Angaben des pU ist der

Endpunkt patientenrelevant, da eine Chemotherapie für die Patientinnen sowohl emotional belastend ist und mit einer höheren Nebenwirkungsbelastung einhergeht.

Auch für diesen Endpunkt gilt aber, dass sowohl Lebensqualität als auch Nebenwirkungen in den Studien erfasst wurden. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung der Daten über den Therapieabbruch hinaus mit den bereits in der Studie genutzten Instrumenten geeigneter gewesen als die Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie anzugeben.

Darüber hinaus ist unklar, inwieweit die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere Neutropenien CTACE-Grad 3 oder 4) potenziell dazu beigetragen haben, dass im Ribociclib-Arm Folgechemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm. Capecitabin und Paclitaxel waren die am häufigsten verwendeten Folgechemotherapeutika, für diese stellen Neutropenien eine Gegenanzeige für die Behandlung dar (siehe auch [21]).

- Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Unter dem Begriff Tumoransprechen fasst der pU die Gesamtansprechrage, die klinische Nutzenrate sowie die Zeit bis zum 1. Ansprechen und die Dauer des Ansprechens zusammen. Diese Endpunkte wurden analog zum PFS auf der Basis bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Laut pU stellt das Tumoransprechen ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und Verringerung der Tumorlast dar, wodurch u. a. die Symptomatik verringert und der Allgemeinzustand verbessert werden könne.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgt in der Studie ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin wahrnehmbare Symptomatik. Daher ist der Endpunkt Tumoransprechen in den dargestellten Operationalisierungen nicht patientenrelevant. Die Validität des Endpunkts als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte ist nicht gezeigt.

- Symptomatik

Die Symptomatik wurde in beiden Studien mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 sowie in der Studie MONALEESA-7 in Kombination mit dem brustkrebsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst [22-24]. In der Studie MONALEESA-3 kam außerdem die Schmerzskala Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) zum Einsatz.

- EORTC QLQ-C30: eingeschlossen
- EORTC QLQ-BR23: eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten.

Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Symptomskalen stärkere Symptome. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Item finanzielle Schwierigkeiten zieht der pU mit Verweis auf die Einschätzung des IQWiG nicht heran, da es kein Symptom abbildet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

In der Studie MONALEESA-7 wurde zusätzlich der EORTC QLQ-BR23 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen mit Brustkrebs in der Studie angewendet. Das Instrument bildet neben Funktionsskalen (siehe Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität) die Skalen Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome, Armsymptome und die Belastung durch Haarausfall ab. Auch für dieses Instrument werden die einzelnen Items auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten stärkere Symptome. Der pU ordnet diese Symptomskalen der Morbidität zu. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Der pU präsentiert Responderanalysen zu Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten dauerhaften Verschlechterung. Grundsätzlich wird die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als inhaltlich sinnvoll angesehen. Die Auswertung als dauerhafte Verschlechterung war dabei in den Studien präspezifiziert, allerdings mit einem anderen Responsekriterium (Verschlechterung um 10 %). Dabei war präspezifiziert, dass es sich um eine dauerhafte Verschlechterung handelt, wenn nach erstmaligem Erreichen der Responseschwelle während der Behandlungsphase keine Verbesserung mehr auftritt. Hier besteht eine Inkonsistenz zu Modul 4 A und 4 B, wo der pU ausführt, dass eine Verschlechterung um den Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet wird, wenn dies auch für alle Folgewerte gilt. Sämtliche patientenberichteten Endpunkte wurden auch über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression erhoben, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde. Zudem wurden Todesfälle als Ereignis gewertet. Abweichend hiervon hat der pU für die vorliegende Bewertung Todesfälle nicht als Ereignis gewertet und zudem eine Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Bei der Symptomskala „Belastung durch Haarausfall“ des EORTC QLQ-BR23 gehen deutlich weniger als die randomisierten Patientinnen in die Analysen ein. In der Studienpopulation sind dies etwa 38 % der Patientinnen. Die Beantwortung der Skala ist abhängig von der Beantwortung des Items zum Haarausfall. Da unklar ist, wie die Patientinnen in die vorgelegten Analysen eingegangen sind, werden die Daten nicht herangezogen.

- BPI-SF: eingeschlossen, aber unvollständige Auswertungen

Der BPI-SF ist ein Fragebogen zur Messung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch Schmerzen.

Die Schmerzintensität wird mit 4 Items erhoben: jeweils stärkster, geringster und durchschnittlicher Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden sowie der momentane Schmerz. Die Items sind als numerische Ratingskalen (NRS) formuliert; diese haben jeweils 11 Ausprägungen: 0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz.

Die Beeinträchtigung durch Schmerz wird durch 7 Items mit einer Recall-Zeit von 24 Stunden erhoben für: allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Belastung, Beziehung zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude. Die Items sind ebenfalls als NRS mit 11 Ausprägungen formuliert: 0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = vollständige Beeinträchtigung. Es können sowohl Scores für die Schmerzintensität und die Beeinträchtigung durch den Schmerz als auch ein Gesamtscore über alle Items berechnet werden.

Der BPI-SF ist ein weit verbreitetes Instrument, das umfangreich psychometrisch untersucht wurde (siehe z. B. das Handbuch zum Fragebogen [25]). Laut Handbuch können auch einzelne Items der Schmerzintensität ausgewertet werden; im Handbuch wird jedoch die Berücksichtigung aller 4 Items zur Schmerzintensität empfohlen. Atkinson 2010 [26] zeigt anhand umfangreicher Untersuchungen, die auch mit Patientinnen mit Brustkrebs durchgeführt wurden, dass das Item schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden die Anforderungen der FDA an die psychometrischen Eigenschaften erfüllt. Somit kann dieses Item als einzelnes Item in der Dossierbewertung herangezogen werden.

Unvollständige Auswertung des BPI-SF

In der Studie MONALEESA-3 waren drei Auswertungen zum BPI-SF präspezifiziert: stärkster Schmerz, Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerz. Laut Studienprotokoll vorgesehen waren die Änderung gegenüber Studienbeginn und Responderanalysen mit 10 % Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium.

In Modul 4 des Dossiers stellt der pU jedoch nur die Zeit bis zur Verschlechterung für das Item „stärkster Schmerz“ dar. Hierbei benutzt er eine Verschlechterung von ≥ 2 Punkten als Responsekriterium. Dieses Kriterium ist jedoch post hoc definiert und ausschließlich in Modul 4 des Dossiers zu finden. Auswertungen zu Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerz finden sich im Studienbericht, jedoch nur für die Gesamtpopulation der Studie.

Sein Vorgehen begründet der pU damit, dass das Responsekriterium von ≥ 2 Punkten für das Item „stärkster Schmerz“ bereits in der Dossierbewertung zu Abirateron vom IQWiG akzeptiert worden sei [27]. Für die Auswertungen der übrigen Items gäbe es hingegen keine validierten Responsekriterien. Der pU berücksichtigt aber nicht, dass die Auswertungen zu diesem Responsekriterium in der damaligen Situation präspezifiziert waren. Zudem beschreibt der pU das Vorgehen unvollständig, da in der damaligen Bewertung für die Auswertung der

Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch Schmerz jeweils die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn herangezogen wurden. Es ist daher nicht sachgerecht, dass der pU die präspezifizierten Analysen zur Änderung gegenüber Studienbeginn für alle 3 Endpunkte für die Teilpopulationen nicht vorgelegt hat, da es sich dabei um eine relevante Auswertung handelt. Die Daten zum BPI-SF sind damit im vorliegenden Dossier inhaltlich unvollständig und werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Unabhängig davon ergibt sich aus den vorgelegten Analysen des pU zum Item „stärkster Schmerz“ aber auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D-VAS-Fragebogens erhoben. Auf der VAS schätzt die Patientin ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Der pU legt in Modul 4 A und 4 B seines Dossiers Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor. Diese waren in den Studien nicht präspezifiziert. Der pU verwendet für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung primär eine Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten und stellt zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar. Um die Validität dieser MID zu zeigen, bezieht er sich auf die Arbeit Pickard 2007 [28]. Diese Arbeit ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (siehe hierzu auch die Nutzenbewertung A18-33 [29]).

Die Responderanalysen des pU werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Geeignet wären Auswertungen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der EQ-5D VAS. In den Studienunterlagen des pU sind solche Auswertungen auch vorhanden, sie liegen jedoch nicht für die einzelnen Teilpopulationen vor, die für die Fragestellungen A1, B1 und B2 relevant sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23): eingeschlossen

Die Symptomatik wurde in beiden Studien mit dem Instrument EORTC QLQ-C30, in der Studie MONALEESA-7 außerdem in Kombination mit dem brustkrebsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst [22-24]. Der pU ordnet die die Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Zusätzlich wurden die Funktionsskalen Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive über den EORTC QLQ-BR23 erfasst und ebenfalls der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Der pU zieht Responderanalysen zur Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten dauerhaften Verschlechterung heran. Eine klinisch relevante Verschlechterung war dabei post hoc definiert als Verringerung des Scores um mindestens 10 Punkte. Das Ereignis wurde gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gewertet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Grundsätzlich wird die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als inhaltlich sinnvoll angesehen. Allerdings ergeben sich Einschränkungen durch die gewählte Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung, diese sind im Abschnitt zur Symptomatik beschrieben.

Bei der Funktionsskala „Freude an Sex“ gehen deutlich weniger als die randomisierten Patientinnen in die Analysen ein. In der Studienpopulation sind dies 54 % der Patientinnen. Die Beantwortung der Skala ist abhängig von der Beantwortung des Items zur Skala „Sexuelle Funktion“. Da unklar ist, wie die Patientinnen in die vorgelegten Analysen eingegangen sind, werden die Daten nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4: eingeschlossen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ereigniszeitanalysen zu schweren UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 herangezogen. Die Einstufung von UE als UE mit CTCAE-Grad 5 (Todesfälle) wurde in den Studien des pU nicht verwendet.

- Gesamtrate Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A und 4 B die Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE dar. Therapieabbruch ist definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo. Eine alleinige Beendigung der Behandlung mit Fulvestrant bzw. Aromatasehemmer war in der Studie nicht erlaubt.

- Spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Schwere Neutropenien [operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; CTCAE Grad 3-4)]: eingeschlossen

Da aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation ersichtlich ist, dass Neutropenien das führende Ereignis in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sind (siehe Anhang B), wird näherungsweise die SOC zur Beurteilung der schweren Neutropenien herangezogen. Für diese liegen im Dossier Ereigniszeitanalysen nach Teilpopulationen für die Studien MONALEESA-3 und -7 vor.

- weitere spezifische UEs: nicht eingeschlossen

Der pU legt Ergebnisse zu ausgewählten UEs vor. Neben den Gesamtraten sind dies UEs jeglichen Schweregrads mit einer Häufigkeit von $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm, schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm sowie SUEs und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von jeweils $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm. Diese stellt er jeweils in Anhang 4-G von Modul 4 A bzw. 4 B dar.

Darüber hinaus beabsichtigt der pU mit Verweis auf frühere Verfahren des IQWiG, UEs mit besonderer Bedeutung für die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe einzuschließen. Er lässt jedoch offen, welche UEs dies im vorliegenden Fall sind. Vermutlich handelt es sich um eine Reihe von Endpunkten, die in Modul 4 A und 4 B sowohl für die Gesamtpopulationen der Studien als auch für die relevanten Teilpopulation A1 und B1 dargestellt werden:

- Studie MONALEESA-3:
 - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)
 - Untersuchungen (SOC, CTCAE Grad 3-4)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE Grad 3-4)
 - Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)
 - Herzerkrankungen (SOC)
 - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen (SOC)
 - Augenerkrankungen (SOC)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Studie MONALEESA-7:
 - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)
 - Untersuchungen (SOC, CTCAE Grad 3-4)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE Grad 3-4)
- Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)
- Herzerkrankungen (SOC)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)
- Übelkeit (PT)
- Haarausfall (PT)
- Fieber (PT)

Ergebnisse zu Nebenwirkungen sind im vorliegenden Fall aufgrund der abweichenden Beobachtungszeiten in den einzelnen Behandlungsgruppen beider Studien nur interpretierbar, wenn sie als Ereigniszeitanalysen vorliegen (siehe Tabelle 12, Tabelle 28, sowie Abschnitt 2.9.4.2). Ereigniszeitanalysen für die relevanten Teilpopulationen liegen jedoch nur für die oben genannten vom pU ausgewählten UEs vor. Für die häufigen UEs mit den vom pU gewählten Schwellenwerten liegen nur für die Gesamtpopulationen beider Studien Auswertungen vor. Die Auswertungen des pU zu Ereigniszeitanalysen der spezifischen UEs sind somit inhaltlich unvollständig und können nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib herangezogen werden.

Naive Raten zu allen UEs, SUEs und schweren UEs liegen für die Fragestellungen A1 und B1 getrennt vor. In Anhang B werden daher die häufigsten UEs beider Teilpopulationen der Studie MONALEESA-3 dargestellt. Für Abbrüche wegen UEs liegen keine Daten pro Teilpopulation vor. Diese werden daher für die Gesamtpopulation der Studie dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs für die Studie MONALEESA-7 liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Diese werden ebenfalls in Anhang B dargestellt.

2.9.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen für die Fragestellungen A1, B1 und B2 gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in den Abschnitten 2.4, 2.6 und 2.7 hinausgehenden Anmerkungen. Für Fragestellung A2 liegen keine relevanten Daten vor.

2.9.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib werden Teilpopulationen herangezogen, die den 4 zu bewertenden Fragestellungen entsprechen. Entscheidend ist hier die Unterteilung nach Menopausenstatus und Therapielinie. Der pU bewertet den Zusatznutzen getrennt für postmenopausale und prä-/perimenopausale Patientinnen anhand der Gesamtpopulationen der Studien MONALEESA-3 und MONALEESA-7. In beiden Studien wurden Patientinnen mit initialer endokriner Therapie und Patientinnen mit Progression unter vorangegangener endokriner Therapie eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.9.3.2).

Der pU stellt in Modul 4 A und 4 B des Dossiers für alle dort eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen zum Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ dar. Diese bilden die Therapielinien ab, die einer initialen endokrinen Therapie bzw. einer Behandlung nach vorangegangener endokriner Therapie entsprechen. Daher werden diese Subgruppen zur Bearbeitung der Fragestellungen A1, A2, B1 und B2 herangezogen.

Subgruppenanalysen nach weiteren Merkmalen liegen im Dossier des pU ausschließlich für die Gesamtpopulationen, nicht aber für die relevanten Teilpopulationen der beiden Studien vor.

2.9.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A und 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ribociclib herangezogen.

2.9.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A und 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ribociclib herangezogen.

2.9.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A und 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ribociclib herangezogen.

2.9.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A und 4 B)

2.9.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezeichnet die Studien MONALEESA-3 und -7 als Studien des höchsten Evidenzgrades (Evidenzstufe 1b) mit hoher Ergebnissicherheit. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene sei niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Bezüglich einzelner Endpunkte sieht der pU die Validität aller von ihm herangezogenen Ergebnisse als hoch an, sodass sich unabhängig vom Verzerrungspotenzial eine hohe Ergebnissicherheit ergebe. Der Einschätzung des pU zur Relevanz einzelner Endpunkte und zum Verzerrungspotenzial zu den Ergebnissen einzelner Endpunkte wird nicht gefolgt. (siehe Abschnitt 2.9.4.2 und 2.9.4.3.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden endpunktspezifisch sowohl Anhaltspunkte als auch Hinweise abgeleitet.

2.9.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet einen Zusatznutzen von Ribociclib jeweils für postmenopausale und prä- / perimenopausale Frauen insgesamt ab, ohne nach Therapielinien zu unterscheiden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der Zusatznutzen von Ribociclib wird für jede der 4 Fragestellungen der Nutzenbewertung separat abgeleitet.

Der pU sieht für beide Populationen einen beträchtlichen Zusatznutzen, wobei er eine hohe Aussagesicherheit annimmt. Dieser Zusatznutzen ergibt sich für den pU jeweils aus den Vorteilen von Ribociclib für die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie, in der Studie MONALEESA-3 (postmenopausale Patientinnen) zudem aus Vorteilen beim Gesamtüberleben und in MONALEESA-7 (prä- und perimenopausale Patientinnen) aus Vorteilen bei Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Die beobachteten Nachteile bei Nebenwirkungen der Therapie seien transient und behandelbar und rechtfertigten nach Ansicht des pU daher keine Herabstufung des Zusatznutzens.

Der Schlussfolgerung des pU wird nicht gefolgt. Der angenommene Zusatznutzen beruht zum einen maßgeblich auf Endpunkten, die nicht patientenrelevant sind (siehe Abschnitt 2.9.4.3.2). Zum anderen ist der in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Patientinnen beobachtete Vorteil beim Gesamtüberleben in den einzelnen Therapielinien nicht erkennbar. Insgesamt liegen für postmenopausale Patientinnen in beiden Therapielinien nur Effekte zuungunsten von Ribociclib vor. Dies führt im Falle von Fragestellung A1 zu einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Für Fragestellung B1 liegen keine relevanten Daten vor, da Fulvestrant für einen maßgeblichen Anteil der Patientinnen keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt (siehe Abschnitte 2.4.4.2 und 2.6.1).

Bei prä- und perimenopausalen Frauen liegen in der Gesamtpopulation, wie auch in der Teilpopulation B2, Vorteile von Ribociclib bei einzelnen Symptomen und einem einzelnen Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Im Verbund mit erheblichen Nachteilen bei Nebenwirkungen ergibt sich daraus ebenfalls ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib für diese Patientinnen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

2.9.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A und 4 B)

2.9.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ribociclib eingesetzt.

2.9.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ribociclib herangezogen.

2.9.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.9.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Brustkrebs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ribociclib [5]. Laut Fachinformation ist Ribociclib angezeigt zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit

- einem Aromatasehemmer oder
- Fulvestrant

als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem GnRH-Analogon kombiniert werden [5].

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf alle Anwendungsgebiete außer auf die initiale endokrine Therapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen.

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation der Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in

- postmenopausale Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten (Fragestellung A1),
- prä- und perimenopausale Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten (Fragestellung A2),
- postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1) und
- prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2).

Für die vorliegenden Anwendungsgebiete 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.

Die Angaben des pU aus den Modulen 3 A und 3 B werden im Folgenden gemeinsam kommentiert.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für Patientinnen in der Zielpopulation. Diesen begründet er insbesondere mit der Häufigkeit von primären oder erworbenen Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien und der geringen Anzahl an Behandlungsoptionen für prä- und perimenopausale Patientinnen. Dem pU zufolge umfassen die zentralen Behandlungsziele die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie das Hinauszögern der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten.

1) Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs

Als Ausgangswert für seine Berechnung bestimmt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland. Einer gemeinsamen Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. [30] entnimmt der pU eine Inzidenz von 69 220 Patientinnen mit Brustkrebs für das Jahr 2014. Einer Datenbankabfrage beim ZfKD [31] entnimmt der pU eine 5-Jahres-Prävalenz von 311 370 Patientinnen mit Brustkrebs für das Jahr 2014.

Als Ausgangsbasis für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation setzt der pU die Inzidenz der Patientinnen mit Brustkrebs für das Jahr 2014 als Untergrenze an. Für die Obergrenze summiert er die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2014.

2) Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Der pU bestimmt sowohl den Anteil der Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, als auch den Anteil der Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in ein solches Stadium progredieren. Zur Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses zieht der pU die Stadien IIIC und IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) heran.

Neuerkrankungen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs

Die Anteilswerte für neu Erkrankte im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ermittelt der pU, indem er die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs im UICC-Stadium IIIC bzw. IV ins Verhältnis zu den Patientinnen mit bekanntem UICC-Stadium setzt.

Für den Anteil der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (UICC-Stadium IV) zum Zeitpunkt der Diagnose setzt der pU eine Spanne von 5,6 % bis 10 % an. Der untere Wert entstammt einer Auswertung des Krebsregisters Hessen [32] und bezieht sich auf Patientinnen des Diagnosejahres 2011. Die Obergrenze bestimmt der pU anhand von Daten des Krebsregisters Hamburg für Neuerkrankungen in den Diagnosejahren 2010 bis 2012 [33].

Der pU berücksichtigt für den Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs im UICC-Stadium IIC zum Zeitpunkt der Diagnose Auswertungen der Landeskrebsregister Baden-Württemberg und Hessen [32,34]. Dem Krebsregister Baden-Württemberg [34] entnimmt der pU für das Jahr 2009 einen auf Neuerkrankungen bezogenen Anteilswert in Höhe von 3,6 % und setzt diesen als Untergrenze an. Basierend auf der zuvor bereits zitierten Auswertung des Krebsregisters Hessen [32] gibt er einen oberen Anteilswert von 4,1 % an.

Übergang ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium im Krankheitsverlauf

Den Anteil der Patientinnen, die bei Primärdiagnose noch keine Metastasen haben und diese erst im Krankheitsverlauf entwickeln, schätzt der pU auf 7,9 % bis 21 %. Die Untergrenze dieser Spanne stammt aus einer Analyse des Südwestsächsischen Tumorzentrums [35]. Der entnommene Wert bezieht sich laut pU auf Patientinnen der Diagnosejahre 2008 bis 2013, die innerhalb von 5 Jahren nach einer Vollremission Metastasen entwickelt haben. Für den oberen Anteilswert zieht der pU Daten des Tumorregisters München (TRM) [36] für die Diagnosejahre 1998 bis 2015 heran. Laut pU geht der Wert auf Patientinnen ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose zurück, bei denen es innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 15 Jahren zu einer Metastasierung gekommen ist. Der Auswertung ist zu entnehmen, dass es dabei um die Metastasierung als 1. Progressionsereignis geht [36].

Außerdem berechnet der pU den Anteil der Patientinnen, die im Verlauf der Erkrankung in das UICC-Stadium IIC progredieren. Hierfür verweist er erneut auf Daten des TRM [37] und setzt auf deren Basis einen Anteil von ca. 10 % für Patientinnen, die als 1. Progressionsereignis ein Lokalrezidiv erleiden, an. Zusätzlich stützt er sich auf die deutsche S3-Leitlinie [10], in der angegeben wird, dass bei 5 % bis 10 % der Patientinnen nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung innerhalb von 10 Jahren Lokalrezidive auftreten. Der gleichen Quelle entnimmt der pU den Hinweis, dass 30 % der Patientinnen mit lokalem bzw. lokoregionalem Rezidiv mit palliativer Zielsetzung behandelt werden. Durch Multiplikation der Anteilswerte ermittelt der pU eine Spanne von 1,5 % ($0,05 * 0,3$) bis 3 % ($0,1 * 0,3$) für Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IIC progredieren.

Addition der Anteilswerte

Anschließend addiert der pU jeweils die unteren bzw. die oberen Anteilswerte der einzelnen Spannen. Auf diese Weise ermittelt er eine Gesamtspanne von 18,5 % bis 38,1 % für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Den oberen Anteilswert dieser Spanne überträgt der pU auf die in Schritt 1 ermittelte Patientenzahl. Dies begründet er damit, dass die Anzahl der neu Erkrankten eine absolute

Untergrenze der Patientinnen der Zielpopulation darstellt und die wahre Größe der Zielpopulation deutlich höher liegt. Es ergeben sich laut pU 26 398 bis 145 144 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

3) Anzahl der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs zieht der pU 2 Quellen heran. Einer Analyse des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) [38] entnimmt er einen Anteil von 54 % für den entsprechenden Rezeptorstatus. Dieser Wert bezieht sich auf ein Kollektiv von 1395 von einem Onkologen palliativ behandelten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zwischen 2007 und 2015 im TMK registriert wurden und deren Rezeptorstatus bekannt war. Einen weiteren Anteilswert von 68 % ermittelt der pU auf Basis von Daten des TRM [39] für 42 862 Patientinnen der Diagnosejahre 1998 bis 2014 mit bekanntem Rezeptorstatus.

Als Mittelwert der beiden Anteile gibt der pU einen Wert in Höhe von 60,9 % an und überträgt diesen auf die Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt. Auf diese Weise berechnet er 16 088 bis 88 457 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

4) Aufteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus

Im nächsten Schritt nimmt der pU eine Aufteilung nach Menopausenstatus vor. Dafür nimmt er eine weitere Datenbankabfrage beim ZfKD vor [40]. Anhand der dort enthaltenen Angaben zur altersspezifischen Inzidenz für das Jahr 2014 und der Annahme eines durchschnittlichen Alters von näherungsweise 50 Jahren für den Eintritt der Menopause auf Basis von 2 weiteren Quellen [41,42] bestimmt der pU Anteile von 17,2 % für prä- und perimenopausale Patientinnen und 82,8 % für postmenopausale Patientinnen.

Zusätzlich ermittelt der pU den Anteil der Frauen, die sich operationsbedingt vorzeitig in der Postmenopause befinden. Einer Umfrage im Rahmen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des RKI entnimmt er sowohl Angaben zur Prävalenz der Hysterektomie (17,5 %) und der gleichzeitigen Entfernung der Eierstöcke (19,7 % derjenigen mit einer Hysterektomie) als auch zum Menopausenstatus zum Zeitpunkt des Eingriffs (30,2 % postmenopausale Eingriffe – Kehrwert: 69,8 %). Das Produkt dieser Anteile ($0,175 * 0,197 * 0,698 = 2,4 %$) subtrahiert der pU vom vorher berechneten Anteil prä- und perimenopausaler Patientinnen und addiert es zum Anteil der postmenopausalen Patientinnen.

Daraus ergibt sich eine Aufteilung nach Menopausenstatus von 14,8 % für prä- und perimenopausale Patientinnen und 85,2 % für postmenopausale Patientinnen. Demnach ergeben sich laut pU basierend auf der Patientenzahl aus Schritt 3

- 13 713 bis 75 395 postmenopausale Patientinnen und
- 2376 bis 13 062 prä- und perimenopausale Patientinnen.

5) Anzahl der Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten

Für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten, setzt der pU einen Anteil von 52 % auf Basis der zuvor erwähnten Auswertung des TMK [38] an. Dieser Anteilswert bezieht sich auf Patientinnen des Studienkollektivs in den Jahren 2013 bis 2015.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 4 berechnet der pU

- 7131 bis 39 206 postmenopausale Patientinnen und
 - 1235 bis 6792 prä- und perimenopausale Patientinnen,
- die eine initiale endokrine Therapie erhalten.

6) Anzahl der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie

Der pU zieht für seine Berechnung der Anzahl der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie erneut die Auswertung des TMK [38] heran. Darin ist für Patientinnen mit einer bis Ende 2012 begonnenen Erstlinientherapie ein Anteil von 40 % mit einer endokrinen Therapie in der Zweitlinie angegeben. Diesen setzt der pU an, um die Anzahl der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie zu berechnen.

Der pU bezieht diesen Anteil auf die Patientenzahlen aus Schritt 4 und errechnet auf diese Weise

- 5485 bis 30 158 postmenopausale Patientinnen und
 - 950 bis 5225 prä- und perimenopausale Patientinnen
- mit vorangegangener endokriner Therapie.

7) Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt für das Jahr 2017 einen GKV-Anteil von 88,23 % in der Gesamtbevölkerung [43,44]. Übertragen auf die Patientenzahlen der Schritte 5 und 6 ergeben sich laut pU

- 6291 bis 34 592 postmenopausale Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten (Fragestellung A1),
- 1090 bis 5993 prä- und perimenopausale Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten (Fragestellung A2),
- 4840 bis 26 609 postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1) und
- 838 bis 4610 prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund methodischer Schwächen und der unzureichenden Datenlage mit Unsicherheit behaftet. Die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt jedoch in einer vergleichbaren Größenordnung wie im Beschluss des G-BA zu Palbociclib [45], da bei den Verfahren in der Herleitung einzelner Teilschritte gegenläufige Abweichungen vorliegen. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

Zu Schritt 2

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist anzumerken, dass der pU den Anteil der Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IIIC oder IV progredieren und den Anteil der Patientinnen, die bereits zum Diagnosezeitpunkt ein solches Krankheitsstadium aufweisen, gleichermaßen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 1 bezieht. Dies führt zu einer Überschätzung, da beispielsweise die Progressionsanteile auf Patientinnen übertragen werden, die sich bereits im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium befinden. Außerdem überträgt der pU die auf Neuerkrankungen bezogenen Anteilswerte gleichermaßen auf die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz. Dies führt zu einer weiteren Überschätzung der Obergrenze, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist und somit für die Inzidenz ein höherer Anteil als für die Prävalenz anzunehmen ist.

Ferner trägt zur Überschätzung bei, dass der pU lediglich den oberen Wert der Anteilsspanne auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 1 überträgt.

Der Anteil der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zum Zeitpunkt der Diagnose ist aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen, die nicht gemäß UICC klassifiziert wurden (32,8 % [32] bzw. 28 % [33]), als unsicher anzusehen.

Dies trifft ebenfalls auf die vom pU für das Stadium IIIC angesetzten Anteile für neu Erkrankte zu. Der Anteilswert von 4,1 % stammt ebenfalls aus dem bereits erwähnten Bericht des Krebsregisters Hessen [32]. Der Anteilswert von 3,6 % bezieht sich auf eine Auswertung des Krebsregisters Baden-Württemberg für das Diagnosejahr 2009 [34]. In dem Bericht wird auf ein erhebliches Verzerrungspotenzial hingewiesen, da unter anderem die Brustkrebszentren zum Auswertungszeitpunkt noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Außerdem gab es für 19,6 % der eingegangenen Meldungen keine Angaben zum UICC-Stadium.

Die Übertragung der kumulativen Inzidenz für Metastasierungen als 1. Progressionsereignis innerhalb von 15 Jahren auf Basis der Daten des TRM [36] auf die 5-Jahres-Prävalenz führt tendenziell zu einer Überschätzung der Obergrenze. Auf diese Weise werden auch Patientinnen mit einer Metastasierung in den Vorjahren erfasst, für die aufgrund der ungünstigen Prognose

unklar ist, ob sie im aktuellen Jahr noch leben und somit für eine Behandlung mit Ribociclib infrage kommen.

Zu Schritt 3

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus ermittelt der pU einen Mittelwert auf Grundlage von 2 Quellen.

Die Auswertung des TRM [39] bezieht sich auf alle neu erkrankten Patientinnen mit Brustkrebs unabhängig vom Stadium. Die Übertragbarkeit dieses Anteils auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 ist unsicher, da der Rezeptorstatus – wie der pU im Dossier selbst angibt – einen wichtigen Prognosefaktor darstellt. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass Rezeptorstatus und Erkrankungsstadium unabhängig voneinander sind.

Bezüglich der Angaben auf Basis des TMK [38] ist unklar, inwieweit das Patientenkollektiv repräsentativ für die Gesamtheit der GKV-Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist.

Zu Schritt 4

Für die Aufteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus setzt der pU ein mittleres Alter von 50 Jahren an, obwohl die von ihm zitierten Quellen [41,42] auf ein geringfügig höheres Alter für den Eintritt der Menopause bei Frauen allgemein hinweisen. Außerdem gibt der pU an, dass ein späterer Eintritt der Menopause als Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs gilt. Daher könnte die Menopause bei Frauen mit Brustkrebs später einsetzen als bei Frauen allgemein. Insgesamt könnte dies zu einer Überschätzung des Anteils postmenopausaler Patientinnen (respektive einer Unterschätzung des Anteils prä- und perimenopausaler Patientinnen) führen.

Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit des Anteils auf Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und auf die 5-Jahres-Prävalenz fraglich, weil der Anteil anhand der Altersverteilung aller neu erkrankten Patientinnen mit Brustkrebs innerhalb von 1 Jahr ermittelt wurde [40].

Zu Schritt 5

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen, die für eine initiale endokrine Therapie infrage kommen, anhand der Auswertung des TMK [38] und entnimmt dieser einen Anteilswert von 52 %. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar, da der angegebene Wert den Anteil der Patientinnen beschreibt, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eine endokrine Therapie in der Erstlinie erhalten haben. Aus diesem Anteil lässt sich jedoch nicht auf den zu bestimmenden Anteil derjenigen schließen, die gemäß Fachinformation [5] unabhängig von der Therapielinie erstmalig eine endokrine Therapie erhalten. Dies schließt beispielsweise auch Patientinnen ein, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bisher lediglich chemotherapeutisch behandelt wurden und die initiale endokrine Behandlung daher in der zweiten oder einer späteren Therapielinie erfolgt.

Außerdem bezieht sich der angegebene Anteilswert auch auf HER2-positive Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [38]. Dies führt zu weiterer Unsicherheit.

Zu Schritt 6

Bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie beschränkt sich der pU auf den Anteil der Patientinnen, die eine endokrine Therapie als Zweitlinie erhalten haben [38]. Aus diesem Anteil lässt sich jedoch nicht auf den zu bestimmenden Anteil derjenigen schließen, die gemäß Fachinformation [5] unabhängig von der Therapielinie nach vorangegangener endokriner Therapie für eine Behandlung mit Ribociclib infrage kommen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenz für Patientinnen mit Brustkrebs in den kommenden 5 Jahren konstant bleiben. Der pU gibt an, dass bessere Therapieoptionen und Maßnahmen zur Früherkennung langfristig die Prävalenz erhöhen könnten, die genauen Auswirkungen aber unklar seien. In diesem Zusammenhang verweist er auf die relativ konstante 5-Jahres-Prävalenz über die letzten Jahre.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.8 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

- Für postmenopausale Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten (Fragestellung A1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.
- Für prä- und perimenopausale Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten (Fragestellung A2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.
- Für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit
 - Tamoxifen oder
 - Anastrozol oder
 - Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
 - Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
 - Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
 - Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
- Für prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Des Weiteren wird für die Patientengruppe der Fragestellung B2 davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.

Der pU stellt für verschiedene Patientengruppen Kosten von Wirkstoffen dar, die über die vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgezählten zugelassenen Wirkstoffe hinausgehen. Dies betrifft folgende Wirkstoffe bei den verschiedenen Fragestellungen:

- A2: Letrozol und Anastrozol
- B2: Anastrozol

Diese werden in der folgenden Bewertung daher nicht berücksichtigt.

Der pU macht für die Fragestellung B1 keine Angaben zu den Kosten von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. An dieser Stelle werden die Angaben zu Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer, die der pU für die Fragestellungen A2 und B2 macht, herangezogen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4,5,8,16,46-52].

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Fulvestrant berechnet der pU lediglich die Behandlungsdauer für das 1. Jahr der Behandlung (13 Behandlungstage). In den Folgejahren beträgt die Behandlungsdauer 12 Behandlungstage [4].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,5,8,16,46-52].

Für Fulvestrant setzt der pU einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 6500 mg an. Dies stellt den Verbrauch im 1. Behandlungsjahr dar. Für die Folgejahre reduziert sich der Verbrauch aufgrund der niedrigeren Zahl an Behandlungstagen auf 6000 mg pro Jahr [4].

Medroxyprogesteronacetat ist gemäß Fachinformation [48] individuell zu dosieren, wobei üblicherweise eine Dosierung von 300 bis 1000 mg pro Tag empfohlen wird. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten legt der pU einen Verbrauch von 500 mg pro Tag zugrunde. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar, da es nicht die Spanne des empfohlenen Verbrauchs für Medroxyprogesteronacetat abbildet.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.01.2019 wieder.

Für Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, legt der pU die größte verfügbare Packung (6 Fertigspritzen) und nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße (2 Fertigspritzen) für Fulvestrant zugrunde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist für Ribociclib, Tamoxifen, Exemestan und Everolimus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus.

Für Ribociclib und Exemestan fallen die angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur im 1. Behandlungsjahr an [5,50]. Diese sind daher für die Folgejahre nicht relevant.

Der pU weist für Everolimus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus, die laut Fachinformation [49] lediglich empfohlen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 39 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Ribociclib Jahrestherapiekosten pro Patientin pro Jahr in Höhe von 29 770,43 €

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ribociclib, Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Goserelin, Leuprorelin, Tamoxifen, Everolimus und Megestrolacetat sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Fulvestrant sind für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Für die Folgejahre ergeben sich durch die kürzere Behandlungsdauer niedrigere Arzneimittelkosten.

Für Medroxyprogesteronacetat berechnet der pU die Arzneimittelkosten für eine Dosierung von 500 mg pro Tag. Laut Fachinformation [48] wird eine andere Dosisspanne empfohlen, die zu abweichenden Kosten führt.

Der pU berücksichtigt zum Teil Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die laut Fachinformation nur im 1. Behandlungsjahr anfallen [5,50] oder lediglich empfohlen sind [49].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU weist gemäß den Fachinformationen von Ribociclib [5], Fulvestrant [4] und den Aromatasehemmern [8,16,50] auf eine Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile als Kontraindikation hin. Außerdem gibt der pU an, dass eine Behandlung mit Ribociclib bei Patientinnen mit einer nach der Methode von Fridericia korrigierten QT-Intervall(QTcF)-Zeit von unter 450 Millisekunden nicht begonnen werden sollte. Der Fachinformation [5] ist allerdings zu entnehmen, dass eine Behandlung nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten von unter 450 Millisekunden begonnen werden sollte. Der pU betrachtet die Häufigkeit dieser Kontraindikationen als sehr selten.

Bezug nehmend auf die Therapieabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen in den Studien MONALEESA-3 bzw. MONALEESA-7 geht der pU von ähnlichen Therapieabbruchraten im Behandlungsalltag aus. Der pU rechnet daher mit einer Reduktion der Anzahl der postmenopausalen bzw. prä- oder perimenopausalen Patientinnen in der GKV-Zielpopulation um ca. 8,5 % [53] bzw. 4 % [54]. Die erwarteten Versorgungsanteile der CDK4/6-Inhibitoren lassen sich laut pU jedoch noch nicht abschließend angeben.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund methodischer Schwächen und der unzureichenden

Datenlage mit Unsicherheit behaftet. Die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt jedoch in einer vergleichbaren Größenordnung wie im Beschluss des G-BA zu Palbociclib [45].

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Ribociclib, Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Goserelin, Leuprorelin, Tamoxifen, Everolimus und Megestrolacetat sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Fulvestrant sind für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Für die Folgejahre fallen niedrigere Arzneimittelkosten für Fulvestrant an. Für Medroxyprogesteronacetat berechnet der pU die Arzneimittelkosten für eine Dosierung von 500 mg pro Tag. Laut Fachinformation [48] wird eine andere Dosisspanne empfohlen, die zu abweichenden Kosten führt.

Der pU berücksichtigt zum Teil Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die laut Fachinformation nur im 1. Behandlungsjahr anfallen [5,50] oder lediglich empfohlen sind [49].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ribociclib wird zur Behandlung von Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie verwendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet bis auf die initiale endokrine Therapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ribociclib sind je nach Indikation unterschiedlich.

Tabelle 37 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 37: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b		
A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt
A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^d oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt^c ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung ^e Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen geringeren Nutzen^{f, g}

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete 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.</p> <p>c: Aus den Ergebnissen der Studie MONALEESA-3 resultiert in der Gesamtschau weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant.</p> <p>d: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>e: Es wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet B2 eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet B2 nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen</p> <p>f: In der Studie MONALEESA-7 waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>g: Diese Aussage bezieht sich ausschließlich auf einen Teil der Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Patientinnen, die (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt sind und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-releasing Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 38: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Ribociclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine initiale endokrine Therapie erhalten, davon		Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation sind aufgrund methodischer Schwächen und der unzureichenden Datenlage mit Unsicherheit behaftet. Die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt jedoch in einer vergleichbaren Größenordnung wie im Beschluss des G-BA zu Palbociclib [45].
	postmenopausale Frauen (Fragestellung A1)	6291–34 592	
	prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung A2)	1090–5993	
	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, davon		
	postmenopausale Frauen (Fragestellung B1)	4840–26 609	
	prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung B2)	838–4610	
<p>a: Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
Ribociclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine initiale endokrine Therapie erhalten oder die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	29 770,43 ^b	Die Arzneimittelkosten für Ribociclib, Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Goserelin, Leuprorelin, Tamoxifen, Everolimus und Megestrolacetat sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Fulvestrant sind für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Für die Folgejahre fallen niedrigere Arzneimittelkosten für Fulvestrant an. Für Medroxyprogesteronacetat berechnet der pU die Arzneimittelkosten für eine Dosierung von 500 mg pro Tag. Laut Fachinformation [48] wird eine andere Dosisspanne empfohlen, die zu abweichenden Kosten führt. Der pU berücksichtigt zum Teil Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die laut Fachinformation nur im 1. Behandlungsjahr anfallen [5,50] oder lediglich empfohlen sind [49].
in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant			
+ Aromatasehemmer			
Letrozol		230,17 ^c	
Anastrozol		246,56 ^c	
Exemestan		436,47 ^b	
+ Fulvestrant		9980,32 ^c	
+ GnRH-Analogon			
Goserelin ^d		2235,96 ^c	
Leuprorelin ^d		1790,38 ^c	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Anastrozol	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Fragestellung A1)	246,56 ^c	
Letrozol		230,17 ^c	
Fulvestrant		9980,32 ^c	
Tamoxifen		83,10–123,25 ^b	
Tamoxifen	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie (Fragestellung A2)	83,10–123,25 ^b	
+ GnRH-Analogon			
Goserelin		2235,96 ^c	
Leuprorelin		1790,38 ^c	
eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1)		
Tamoxifen		83,10–123,25 ^b	
Anastrozol		246,56 ^c	
Fulvestrant		9980,32 ^c	
Letrozol		230,17 ^c	
Exemestan		436,47 ^b	
Everolimus + Exemestan		46 542,48–46 543,48 ^b + 436,47 ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung	prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B2)		(siehe oben)
Tamoxifen		83,10–123,25 ^b	
Letrozol		230,17 ^c	
Exemestan		436,47 ^b	
Megestrolacetat		5409,30 ^c	
Medroxy-progesteronacetat		1187,56 ^c	
+ GnRH-Analogen ^e			
Goserelin		2235,96 ^c	
Leuprorelin		1790,38 ^c	
a: Angaben des pU b: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. c: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten. d: ausschließlich bei prä- und perimenopausalen Frauen, da bei ihnen die endokrine Therapie mit einem GnRH-Analogen kombiniert werden sollte [5] GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Kisqali® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich oral 600 mg (drei Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt.

Die Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit den zugelassenen Kisqali®-Kombinationen sollte gemäß der lokalen klinischen Praxis auch einen LHRH-Agonisten einschließen.

Das Management von schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali® erforderlich machen. Dabei sind zwei Dosisreduktionsschritte möglich: auf 400 mg und auf 200 mg pro Tag. Detaillierte Empfehlungen für Dosisanpassungen existieren für Neutropenie, Erhöhung von ALT- und AST-Werten, Verlängerung der QTc-Zeit und andere Toxizitäten.

Vor Einleitung der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn mit Kisqali® sollte in den ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, dann zu Beginn jedes Zyklus für die folgenden 4 Zyklen, anschließend wie klinisch erforderlich.

Bei Patientinnen, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, ist die Anwendung von Kisqali® zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen mit „Long-QT-Syndrom“, Patientinnen mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, darunter frischer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien und Patientinnen mit Elektrolytabweichungen. Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A-Hemmern sollte vermieden werden.

Ribociclib wird über CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Gabe eines anderen Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial der CYP3A-Hemmung ist die Anwendung zu erwägen, bei gleichzeitiger Überwachung der Patientinnen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wenn Patientinnen neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Hemmer erhalten müssen, sollte die Kisqali®-Dosis auf bis zu 200 mg täglich verringert bzw. die Behandlung mit Ribociclib unterbrochen werden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-45 [online]. 13.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 567). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-45_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
4. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Novartis Pharma. Kisqali 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 13.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
7. European Medicines Agency. Kisqali: European public assessment report; variation EMEA/H/C/004213/II/0004 [online]. 15.11.2018 [Zugriff: 22.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/kisqali-h-c-4213-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. AstraZeneca. Arimidex 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Kommission Mamma, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. 2018. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.1, 2018) [online]. [Zugriff: 17.12.2018]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.

11. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer: version 3.2018 [online]. In: NCCN clinical practice guidelines in oncology. 20.03.2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
12. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. J Clin Oncol 2016; 34(25): 3069-3103.
13. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). Ann Oncol 2017; 28(1): 16-33.
14. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). Breast 2017; 35: 203-217.
15. Wuerstlein R, Ettl J, Haidinger R, Lueftner D, Ribeiro J, Tsang J. Highlights from ABC4: bridging the gap. Breast Care (Basel) 2017; 12(6): 415-419.
16. Novartis Pharma. Femara 2,5 mg: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Palbociclib [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
18. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.1 [online]. 09.2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf.
19. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). Ann Oncol 2018; 29(8): 1634-1657.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Addendum zum Auftrag A16-74; Auftrag A17-15 [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 06.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 508). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-15_Palbociclib_Addendum-zum-Auftrag-A16-74_V1-0.pdf.
22. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
23. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
24. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, Franklin J, Te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756-2768.
25. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory: user guide [online]. 2009 [Zugriff: 08.03.2019]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
26. Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, Passik S, Scher HI, Cleeland C et al. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. *Pain Med* 2010; 11(3): 337-346.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateronacetat (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-64 [online]. 13.03.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 605). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-64_Abirateronacetat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
28. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
30. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.

31. Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz Brustdrüse (C50): Fallzahlen in Deutschland 2014 gesamt [online]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
32. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011 [online]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf.
33. Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2010-2012 [online]. URL: <http://www.hamburg.de/contentblob/4334532/f57d730a5dd7c2befb06b02c1ffa6591/data/krebsdokumentation.pdf>.
34. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2009 [online]. 04.2012. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
35. Tumorzentrum Chemnitz. Mammakarzinom C50 [online]. 18.10.2018. URL: http://tumorzentrum-zwickau.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c50_c.pdf.
36. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. 22.08.2018. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
37. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen); Lokoregionäres Rezidiv [online]. 30.03.2017. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_05_20170330_rezi2.pdf.
38. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
39. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen); Krankheitsbild [online]. 30.03.2017. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20170330_krank.pdf.
40. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz Brustdrüse (C50); Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen [online]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
41. Eberle C. Gynäkologische Endokrinologie. In: Gätje R (Ed). *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme; 2015. S. 49-86.
42. Krüssel JS. Klimakterium und Postmenopause [online]. 23.11.2016. URL: http://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/unikid_id459/Daten/vorlesung_klimakterium_und_postmenopause.pdf.

43. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 20.03.2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf.
44. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Palbociclib [online]. 18.05.2017. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf.
46. AstraZeneca. Novaldex 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. AstraZeneca. Zoladex 3,6 mg: Fachinformation [online]. 04.2015. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. Hexal. MPA 250/500 mg HEXAL Tabletten [online]. 07.2015. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
49. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. 09.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Pfizer. Aromasin: Fachinformation [online]. 08.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
51. Sobi. MEGESTAT 160 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Takeda. Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 19.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA 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 2018; 36(24): 2465-2472.
54. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19(7): 904-915.

Anhang A – Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie MONALEESA-3 (Gesamtpopulation)

Tabelle 40: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MONALEESA 3					
1. Datenschnitt 03.11.2017					
Mortalität					
Gesamtüberleben	484	n. e. [n. e.; n. e.] 70 (14,5)	242	n. e. [n. e.; n. e.] 50 (20,7)	0,67 [0,47; 0,96] 0,030
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen, basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT</p> <p>g: definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

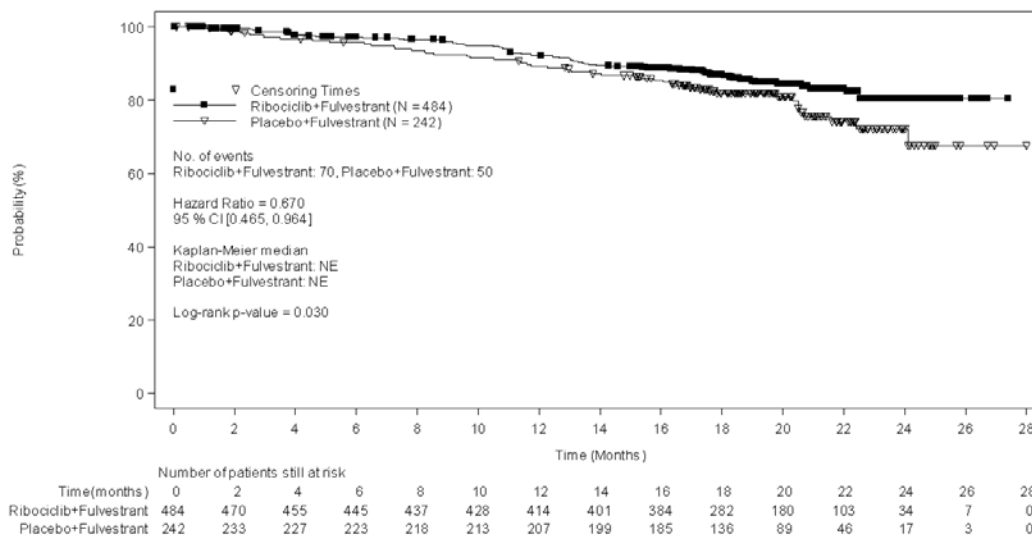


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

B.1 – Fragestellung A1: Postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie

Tabelle 41: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen)

MONALEESA-3 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 238	Placebo + Fulvestrant N = 129
Gesamtrate UEs	235 (98,7)	123 (95,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	144 (60,5)	5 (3,9)
Neutropenie	137 (57,6)	0 (0,0)
Leukopenie	36 (15,1)	0 (0,0)
Anaemie	28 (11,8)	5 (3,9)
Herzerkrankungen	24 (10,1)	12 (9,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (8,4)	4 (3,1)
Vertigo	12 (5,0)	1 (0,8)
Augenerkrankungen	41 (17,2)	11 (8,5)
Trockenes Auge	10 (4,2)	3 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	189 (79,4)	74 (57,4)
Uebelkeit	110 (46,2)	36 (27,9)
Diarrhoe	75 (31,5)	28 (21,7)
Erbrechen	66 (27,7)	15 (11,6)
Obstipation	58 (24,4)	15 (11,6)
Schmerzen Oberbauch	28 (11,8)	10 (7,8)
Stomatitis	28 (11,8)	9 (7,0)
Dyspepsie	24 (10,1)	7 (5,4)
Abdominalschmerz	19 (8,0)	9 (7,0)
Zahnschmerzen	14 (5,9)	2 (1,6)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	12 (5,0)	3 (2,3)
Mundtrockenheit	11 (4,6)	2 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	146 (61,3)	81 (62,8)
Ermuedung	80 (33,6)	47 (36,4)
Asthenie	37 (15,5)	16 (12,4)
Oedem peripher	32 (13,4)	5 (3,9)
Fieber	24 (10,1)	6 (4,7)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	14 (5,9)	6 (4,7)
Grippeaehnliche Erkrankung	13 (5,5)	10 (7,8)
Schmerz	12 (5,0)	3 (2,3)
Schmerzen an der Injektionsstelle	10 (4,2)	6 (4,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen) (Fortsetzung)

MONALEESA-3 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 238	Placebo + Fulvestrant N = 129
Erkrankungen des Immunsystems	12 (5,0)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	131 (55,0)	56 (43,4)
Nasopharyngitis	30 (12,6)	16 (12,4)
Harnwegsinfektion	28 (11,8)	12 (9,3)
Infektion der oberen Atemwege	18 (7,6)	9 (7,0)
Bronchitis	12 (5,0)	3 (2,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (15,5)	22 (17,1)
Untersuchungen	129 (54,2)	32 (24,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	42 (17,6)	2 (1,6)
Alaninaminotransferase erhöht	38 (16,0)	7 (5,4)
Aspartataminotransferase erhöht	36 (15,1)	8 (6,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	28 (11,8)	2 (1,6)
Elektrokardiogramm QT verlängert	17 (7,1)	1 (0,8)
Kreatinin im Blut erhöht	16 (6,7)	6 (4,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	16 (6,7)	5 (3,9)
Gewicht erniedrigt	11 (4,6)	4 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	84 (35,3)	37 (28,7)
Appetit vermindert	40 (16,8)	17 (13,2)
Hypokalzämie	13 (5,5)	3 (2,3)
Hyperglykämie	10 (4,2)	9 (7,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	135 (56,7)	91 (70,5)
Arthralgie	58 (24,4)	37 (28,7)
Rückenschmerzen	36 (15,1)	24 (18,6)
Schmerz in einer Extremität	36 (15,1)	20 (15,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	27 (11,3)	18 (14,0)
Myalgie	19 (8,0)	11 (8,5)
Nackenschmerzen	19 (8,0)	5 (3,9)
Knochenschmerzen	16 (6,7)	14 (10,9)
Muskelkrämpfe	13 (5,5)	7 (5,4)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	8 (3,4)	10 (7,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 238	Placebo + Fulvestrant N = 129
Erkrankungen des Nervensystems	115 (48,3)	51 (39,5)
Kopfschmerz	56 (23,5)	29 (22,5)
Schwindelgefühl	34 (14,3)	11 (8,5)
Geschmacksstörung	20 (8,4)	7 (5,4)
Paraesthesie	13 (5,5)	6 (4,7)
Psychiatrische Erkrankungen	65 (27,3)	30 (23,3)
Schlaflosigkeit	33 (13,9)	15 (11,6)
Depression	20 (8,4)	7 (5,4)
Angst	17 (7,1)	6 (4,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	33 (13,9)	10 (7,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (6,7)	14 (10,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	99 (41,6)	45 (34,9)
Husten	52 (21,8)	18 (14,0)
Dyspnoe	34 (14,3)	17 (13,2)
Schmerzen im Oropharynx	13 (5,5)	4 (3,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	141 (59,2)	38 (29,5)
Pruritus	55 (23,1)	6 (4,7)
Alopezie	49 (20,6)	5 (3,9)
Ausschlag	46 (19,3)	10 (7,8)
trockene Haut	17 (7,1)	5 (3,9)
Erythem	12 (5,0)	1 (0,8)
Gefaesserkrankungen	85 (35,7)	46 (35,7)
Hitzewallung	38 (16,0)	26 (20,2)
Hypertonie	31 (13,0)	17 (13,2)
Hypotonie	10 (4,2)	2 (1,6)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 42: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen im Ribociclib-Arm oder ≥ 5 % Patientinnen im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen)

MONALEESA-3 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 238	Placebo + Fulvestrant N = 129
Gesamtrate SUEs	62 (26,1)	18 (14,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (5,0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (5,5)	1 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (4,2)	1 (0,8)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 43: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad 3-4, in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen im Ribociclib-Arm oder ≥ 5 % Patientinnen im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen)

MONALEESA-3 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 238	Placebo + Fulvestrant N = 129
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)	184 (77,3)	34 (26,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	107 (45,0)	0 (0)
Neutropenie	105 (44,1)	0 (0)
Leukopenie	11 (4,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (6,3)	2 (1,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	13 (5,5)	2 (1,6)
Untersuchungen	70 (29,4)	6 (4,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	31 (13,0)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhoelt	23 (9,7)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoelt	14 (5,9)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	17 (7,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	19 (8,0)	7 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (5,0)	3 (2,3)
Gefaesserkrankungen	16 (6,7)	7 (5,4)
Hypertonie	13 (5,5)	7 (5,4)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Für Abbrüche wegen UEs stehen im Dossier des pU keine Daten für die beiden relevanten Teilpopulationen der Studie MONALEESA-3 zur Verfügung. Nachfolgend werden die Angaben für die Gesamtpopulation der Studie dargestellt.

Tabelle 44: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

MONALEESA-3 SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 483	Placebo + Fulvestrant N = 241
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	83 (17,2)	15 (6,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,4)	0 (0)
Neutropenie	2 (0,4)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,2)	1 (0,4)
Angina Pectoris	1 (0,2)	0 (0)
Kardiomyopathie	0 (0)	1, (0,4)
Endokrine Erkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Nebenniereninsuffizienz	0 (0)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Sehschaerfe vermindert	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (1,9)	3 (1,2)
Erbrechen	5 (1,0)	0 (0)
Uebelkeit	2 (0,4)	1 (0,4)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,2)	1 (0,4)
Stomatitis	1 (0,2)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (0,8)	1 (0,4)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,4)	1 (0,4)
Asthenie	1 (0,2)	0 (0)
Ermuedung	1 (0,2)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,0)	2 (0,8)
Hepatozellulaere Schaedigung	3 (0,6)	0 (0)
Lebertoxizitaet	2 (0,4)	0 (0)
Akutes Leberversagen	0 (0)	1 (0,4)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,2)	0 (0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,2)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,2)	1 (0,4)
Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Subkutaner Abszess	0 (0)	1 (0,4)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	0 (0)
Sturz	1 (0,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)
(Fortsetzung)

MONALEESA-3 SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 483	Placebo + Fulvestrant N = 241
Untersuchungen	33 (6,8)	1 (0,4)
Alaninaminotransferase erhöht	22 (4,6)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	13 (2,7)	1 (0,4)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	3 (0,6)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	3 (0,6)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,4)	0 (0)
Bilirubin konjugiert erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,4)	1 (0,4)
Hyperamylasaemie	1 (0,2)	0 (0)
Hyponatriaemie	1 (0,2)	0 (0)
Hyperglykaemie	0 (0)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,2)	1 (0,4)
Knochenschmerzen	1 (0,2)	0 (0)
Arthralgie	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (0,8)	1 (0,4)
apoplektischer Insult	1 (0,2)	0 (0)
Schwindelgefuehl	1 (0,2)	0 (0)
Geschmacksstoerung	1 (0,2)	0 (0)
Hemiparese	1 (0,2)	0 (0)
ischaemischer Schlaganfall	1 (0,2)	0 (0)
Hirnblutung	0 (0)	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,6)	1 (0,4)
Verwirrtheitszustand	1 (0,2)	0 (0)
Delirium	1 (0,2)	0 (0)
Orientierungsstoerung	1 (0,2)	0 (0)
Gemuetszustand veraendert	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (0,8)	0 (0)
chronische Nierenerkrankung	2 (0,4)	0 (0)
akute Nierenschaedigung	1 (0,2)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)
 (Fortsetzung)

MONALEESA-3 SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 483	Placebo + Fulvestrant N = 241
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (1,4)	1 (0,4)
Lungenembolie	3 (0,6)	0 (0)
Akutes respiratorisches Distress - Syndrom	1 (0,2)	0 (0)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Pleuraerguss	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (1,4)	0 (0)
makuloeser Ausschlag	2 (0,4)	0 (0)
Pruritus	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,2)	0 (0)
toxischer Hautausschlag	1 (0,2)	0 (0)
Urtikaria	1 (0,2)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	2 (0,4)	0 (0)
Hypotonie	1 (0,2)	0 (0)
Haemorrhagischer Schock	1 (0,2)	0 (0)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

B.2 – Fragestellung B1: Postmenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist

Tabelle 45: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 235	Placebo + Fulvestrant N = 109
MONALEESA-3		
Gesamtrate UEs	234 (99,6)	105 (96,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	144 (61,3)	12 (11,0)
Neutropenie	127 (54,0)	2 (1,8)
Anaemie	48 (20,4)	8 (7,3)
Leukopenie	38 (16,2)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	16 (6,8)	3 (2,8)
Lymphopenie	14 (6,0)	2 (1,8)
Herzerkrankungen	18 (7,7)	8 (7,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (8,9)	3 (2,8)
Vertigo	11 (4,7)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	59 (25,1)	11 (10,1)
Trockenes Auge	12 (5,1)	2 (1,8)
Traenensekretion verstaerkt	12 (5,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	177 (75,3)	66 (60,6)
Uebelkeit	103 (43,8)	31 (28,4)
Obstipation	60 (25,5)	13 (11,9)
Diarrhoe	60 (25,5)	21 (19,3)
Erbrechen	60 (25,5)	16 (14,7)
Schmerzen Oberbauch	23 (9,8)	6 (5,5)
Dyspepsie	21 (8,9)	4 (3,7)
Stomatitis	19 (8,1)	3 (2,8)
Abdominalschmerz	15 (6,4)	8 (7,3)
Mundtrockenheit	13 (5,5)	1 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	150 (63,8)	71 (65,1)
Ermuedung	70 (29,8)	33 (30,3)
Asthenie	30 (12,8)	15 (13,8)
Oedem peripher	27 (11,5)	7 (6,4)
Fieber	27 (11,5)	11 (10,1)
grippeaehnliche Erkrankung	11 (4,7)	3 (2,8)
Schmerzen an der Injektionsstelle	10 (4,3)	5 (4,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (4,3)	6 (5,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 235	Placebo + Fulvestrant N = 109
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	121 (51,5)	39 (35,8)
Infektion der oberen Atemwege	25 (10,6)	5 (4,6)
Nasopharyngitis	22 (9,4)	9 (8,3)
Harnwegsinfektion	20 (8,5)	12 (11,0)
Grippe	15 (6,4)	4 (3,7)
Zystitis	11 (4,7)	3 (2,8)
Bronchitis	10 (4,3)	4 (3,7)
Pneumonie	10 (4,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	40 (17,0)	16 (14,7)
Kontusion	11 (4,7)	1 (0,9)
Untersuchungen	123 (52,3)	31 (28,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	46 (19,6)	1 (0,9)
Alaninaminotransferase erhöht	31 (13,2)	4 (3,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	31 (13,2)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	26 (11,1)	3 (2,8)
Kreatinin im Blut erhöht	19 (8,1)	2 (1,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15 (6,4)	10 (9,2)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	13 (5,5)	1 (0,9)
Gewicht erniedrigt	12 (5,1)	6 (5,5)
Thrombozytenzahl vermindert	11 (4,7)	0 (0,0)
Lipase erhöht	10 (4,3)	6 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74 (31,5)	25 (22,9)
Appetit vermindert	36 (15,3)	14 (12,8)
Hyperkaliaemie	10 (4,3)	3 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	126 (53,6)	68 (62,4)
Arthralgie	56 (23,8)	26 (23,9)
Rueckenschmerzen	45 (19,1)	18 (16,5)
Schmerz in einer Extremitaet	30 (12,8)	18 (16,5)
Knochenschmerzen	21 (8,9)	6 (5,5)
Muskelspasmen	19 (8,1)	5 (4,6)
Myalgie	16 (6,8)	9 (8,3)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12 (5,1)	14 (12,8)
Nackenschmerzen	12 (5,1)	2 (1,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 235	Placebo + Fulvestrant N = 109
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (4,7)	6 (5,5)
Erkrankungen des Nervensystems	99 (42,1)	41 (37,6)
Kopfschmerz	45 (19,1)	20 (18,3)
Schwindelgefuehl	28 (11,9)	8 (7,3)
Geschmacksstoerung	12 (5,1)	1 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	52 (22,1)	26 (23,9)
Schlaflosigkeit	24 (10,2)	11 (10,1)
Angst	12 (5,1)	6 (5,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (12,3)	7 (6,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	18 (7,7)	11 (10,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	96 (40,9)	41 (37,6)
Husten	49 (20,9)	19 (17,4)
Dyspnoe	37 (15,7)	13 (11,9)
Schmerzen im Oropharynx	15 (6,4)	5 (4,6)
Pleuraerguss	10 (4,3)	3 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	126 (53,6)	24 (22,0)
Alopezie	41 (17,4)	6 (5,5)
Pruritus	39 (16,6)	10 (9,2)
Ausschlag	39 (16,6)	4 (3,7)
trockene Haut	19 (8,1)	0 (0,0)
Gefaesserkrankungen	65 (27,7)	30 (27,5)
Hitzewallung	25 (10,6)	15 (13,8)
Hypertonie	16 (6,8)	7 (6,4)

a: MedDRA-Version 20,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 46: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen im Ribociclib-Arm oder ≥ 5 % der Patientinnen im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 235	Placebo + Fulvestrant N = 109
MONALEESA-3		
Gesamtrate SUEs	73 (31,1)	22 (20,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (4,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (5,1)	4 (3,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (6,4)	5 (4,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (5,1)	9 (8,3)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 47: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad 3-4, in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen im Ribociclib-Arm oder $\geq 5\%$ der Patientinnen im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 235	Placebo + Fulvestrant N = 109
MONALEESA-3		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)	187 (79,6)	37 (33,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	108 (46,0)	5 (11,0)
Neutropenie	95 (40,4)	0 (0,0)
Leukopenie	15 (6,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (6,4)	5 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (4,3)	2 (1,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (6,4)	4 (3,7)
Untersuchungen	76 (32,3)	9 (8,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	38 (16,2)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (7,2)	1 (0,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	17 (7,2)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (6,0)	2 (1,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (4,3)	6 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (6,0)	4 (3,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (6,4)	2 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (5,5)	9 (8,3)
Gefäßerkrankungen	10 (4,3)	5 (4,6)
a: MedDRA-Version 20,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Für Abbrüche wegen UEs stehen im Dossier des pU keine Angaben für die relevanten Teilpopulationen der Studie MONALEESA-3 zur Verfügung. Die Daten für die Gesamtpopulation der Studie sind in Anhang B.1 dargestellt.

B.3 – Fragestellung B2: Prä- und perimenopausale Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist

Für Fragestellung B2 stehen im Dossier des pU keine vollständigen Angaben zur relevanten Teilpopulation zur Verfügung. Nachfolgend werden die Daten zur Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-7 dargestellt.

Tabelle 48: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation)

MONALEESA-7 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen N = 335	Placebo + NSAI / Tamoxifen N = 337
Gesamtrate UEs	329 (98,2)	317 (94,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	207 (61,8)	57 (16,9)
Neutropenie	182 (54,3)	19 (5,6)
Anaemie	66 (19,7)	32 (9,5)
Leukopenie	55 (16,4)	11 (3,3)
Lymphopenie	19 (5,7)	4 (1,2)
Thrombozytopenie	19 (5,7)	5 (1,5)
Herzerkrankungen	27 (8,1)	16 (4,7)
Palpitationen	10 (3,0)	8 (2,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (3,3)	14 (4,2)
Augenerkrankungen	49 (14,6)	21 (6,2)
Traenensekretion verstaerkt	13 (3,9)	2 (0,6)
Trockenes Auge	11 (3,3)	5 (1,5)
Sehen verschwommen	11 (3,3)	5 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	218 (65,1)	183 (54,3)
Uebelkeit	106 (31,6)	66 (19,6)
Diarrhoe	68 (20,3)	63 (18,7)
Erbrechen	64 (19,1)	56 (16,6)
Obstipation	55 (16,4)	42 (12,5)
Abdominalschmerz	35 (10,4)	24 (7,1)
Stomatitis	34 (10,1)	26 (7,7)
Schmerzen Oberbauch	16 (4,8)	21 (6,2)
Dyspepsie	14 (4,2)	11 (3,3)
Mundtrockenheit	13 (3,9)	15 (4,5)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	11 (3,3)	5 (1,5)
Haemorrhoiden	11 (3,3)	5 (1,5)
Zahnschmerzen	11 (3,3)	8 (2,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

MONALEESA-7 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen N = 335	Placebo + NSAI / Tamoxifen N = 337
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	175 (52,2)
Ermuedung	79 (23,6)	83 (24,6)
Fieber	51 (15,2)	27 (8,0)
Asthenie	43 (12,8)	41 (12,2)
Oedem peripher	19 (5,7)	17 (5,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	18 (5,4)	8 (2,4)
Grippeaehnliche Erkrankung	13 (3,9)	10 (3,0)
Schmerz	4 (1,2)	10 (3,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (2,7)	14 (4,2)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (3,6)	8 (2,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	156 (46,6)	124 (36,8)
Infektion der oberen Atemwege	38 (11,3)	30 (8,9)
Harnwegsinfektion	30 (9,0)	27 (8,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	19 (5,7)	12 (3,6)
Grippe	16 (4,8)	22 (6,5)
Sinusitis	10 (3,0)	13 (3,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (8,1)	23 (6,8)
Untersuchungen	205 (61,2)	108 (32,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	107 (31,9)	5 (1,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	46 (13,7)	4 (1,2)
Alaninaminotransferase erhoekt	43 (12,8)	25 (7,4)
Aspartataminotransferase erhoekt	40 (11,9)	30 (8,9)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	37 (11,0)	16 (4,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhoekt	17 (5,1)	25 (7,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	14 (4,2)	4 (1,2)
Lipase erhoekt	11 (3,3)	11 (3,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoekt	10 (3,0)	10 (3,0)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (3,0)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	82 (24,5)	82 (24,3)
Appetit vermindert	30 (9,0)	27 (8,0)
Hypertriglyzeridaemie	13 (3,9)	11 (3,3)
Hyperglykaemie	11 (3,3)	16 (4,7)
Hyperphosphataemie	11 (3,3)	5 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

MONALEESA-7 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen	Placebo + NSAI / Tamoxifen
	N = 335	N = 337
Hypokalzaemie	10 (3,0)	4 (1,2)
Hypokaliaemie	10 (3,0)	11 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	192 (57,3)	208 (61,7)
Arthralgie	100 (29,9)	92 (27,3)
Rueckenschmerzen	60 (17,9)	65 (19,3)
Myalgie	34 (10,1)	37 (11,0)
Schmerz in einer Extremitaet	34 (10,1)	34 (10,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	30 (9,0)	36 (10,7)
Knochenschmerzen	27 (8,1)	32 (9,5)
Muskelspasmen	14 (4,2)	7 (2,1)
Nackenschmerzen	11 (3,3)	15 (4,5)
Gelenksteife	9 (2,7)	12 (3,6)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	9 (2,7)	17 (5,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (2,1)	11 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	139 (41,5)	139 (41,2)
Kopfschmerz	77 (23,0)	82 (24,3)
Schwindelgefuehl	23 (6,9)	19 (5,6)
Hypoaesthesie	13 (3,9)	15 (4,5)
Paraesthesie	13 (3,9)	14 (4,2)
Geschmacksstoerung	9 (2,7)	10 (3,0)
Psychiatrische Erkrankungen	76 (22,7)	80 (23,7)
Schlaflosigkeit	42 (12,5)	46 (13,6)
Depression	21 (6,3)	20 (5,9)
Angst	13 (3,9)	14 (4,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	26 (7,8)	22 (6,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	57 (17,0)	48 (14,2)
Brustschmerz	18 (5,4)	20 (5,9)
vaginale Blutung	10 (3,0)	6 (1,8)
vulvovaginale Trockenheit	10 (3,0)	10 (3,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

MONALEESA-7 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen N = 335	Placebo + NSAI / Tamoxifen N = 337
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	108 (32,2)	83 (24,6)
Husten	50 (14,9)	39 (11,6)
Schmerzen im Oropharynx	26 (7,8)	12 (3,6)
Dyspnoe	21 (6,3)	19 (5,6)
Husten mit Auswurf	13 (3,9)	11 (3,3)
Rhinorrhoe	10 (3,0)	3 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	153 (45,7)	108 (32,0)
Alopezie	63 (18,8)	39 (11,6)
Ausschlag	44 (13,1)	29 (8,6)
Pruritus	31 (9,3)	13 (3,9)
trockene Haut	27 (8,1)	7 (2,1)
Ausschlag makulo-papuloes	12 (3,6)	1 (0,3)
Gefaesserkrankungen	137 (40,9)	132 (39,2)
Hitzewallung	114 (34,0)	113 (33,5)
Hypertonie	29 (8,7)	23 (6,8)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 49: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation)

MONALEESA-7 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen N = 335	Placebo + NSAI / Tamoxifen N = 337
Gesamtrate SUEs	60 (17,9)	39 (11,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (3,9)	4 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (4,2)	5 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (3,0)	6 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (3,6)	7 (2,1)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 50: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3 ; in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation)

MONALEESA-7 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen N = 335	Placebo + NSAI / Tamoxifen N = 337
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	257 (76,7)	100 (29,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	147 (43,9)	15 (4,5)
Neutropenie	139 (41,5)	7 (2,1)
Leukopenie	18 (5,4)	2 (0,6)
Lymphopenie	10 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (4,8)	7 (2,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	13 (3,9)	4 (1,2)
Untersuchungen	133 (39,7)	34 (10,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	88 (26,3)	3 (0,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	20 (6,0)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhoelt	18 (5,4)	5 (1,5)
Aspartataminotransferase erhoelt	12 (3,6)	4 (1,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoelt	7 (2,1)	12 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	18 (5,4)	18 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (3,6)	15 (4,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (3,6)	7 (2,1)
Gefaessserkrankungen	14 (4,2)	10 (3,0)
Hypertonie	11 (3,3)	9 (2,7)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 51: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation)

MONLEESA-7 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen N = 335	Placebo + NSAI / Tamoxifen N = 337
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	21 (6,3)	12 (3,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,6)	1 (0,3)
Lymphopenie	1 (0,3)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,3)	0 (0)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	0 (0)
Dysphagie	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (0,3)
Ermuedung	0 (0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,2)	2 (0,6)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	3 (0,9)	1 (0,3)
Hypertransaminasaemie	1 (0,3)	0 (0)
Hyperbilirubinaemie	0 (0)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	0 (0)
Wirbelfraktur	1 (0,3)	0 (0)
Untersuchungen	11 (3,3)	5 (1,5)
Alaninaminotransferase erhoegt	8 (2,4)	2 (0,6)
Aspartataminotransferase erhoegt	5 (1,5)	3 (0,9)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	1 (0,3)	2 (0,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhoegt	1 (0,3)	1 (0,3)
Leberenzym erhoegt	1 (0,3)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoegt	0 (0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	0 (0)	2 (0,6)
Hyperkalzaemie	0 (0)	1 (0,3)
Hyperurikaemie	0 (0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Arthralgie	1 (0,3)	0 (0)
Myositis	0 (0)	1 (0,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + NSAI / Tamoxifen vs. Placebo + NSAI / Tamoxifen (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

MONLEESA-7 SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + NSAI / Tamoxifen N = 335	Placebo + NSAI / Tamoxifen N = 337
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,3)
chronische myeloische Leukaemie	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,3)	0 (0)
Schwindelgefuehl	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,3)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,3)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

C.1 – Fragestellung A1

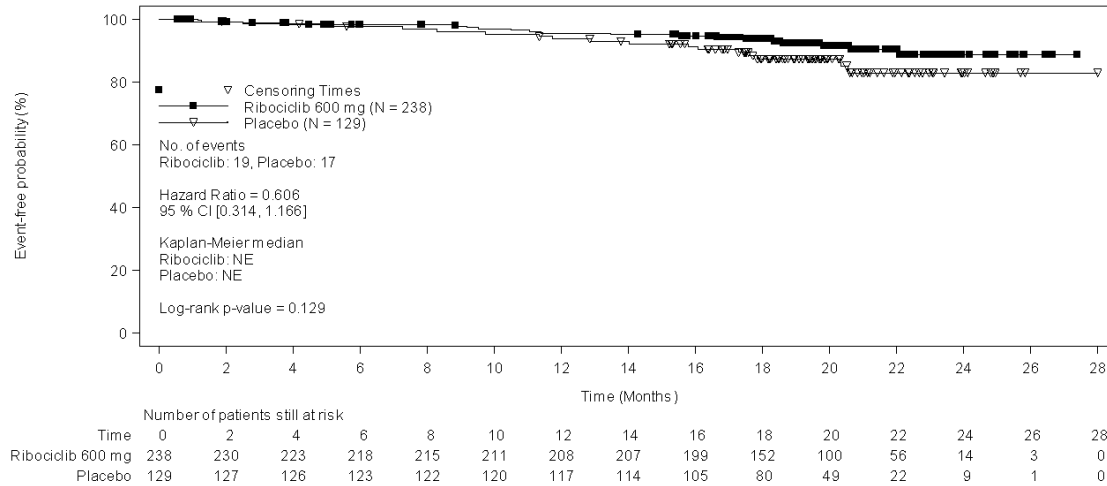


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung A1

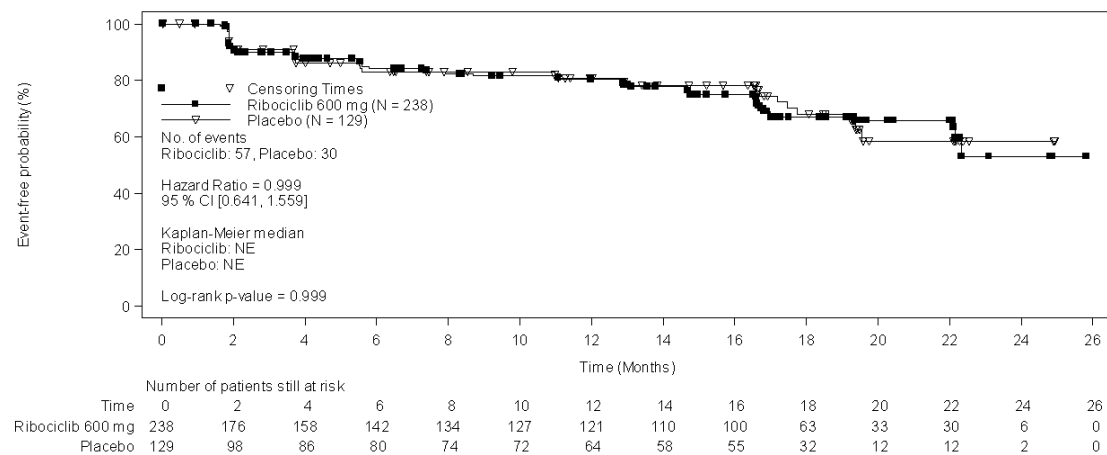


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

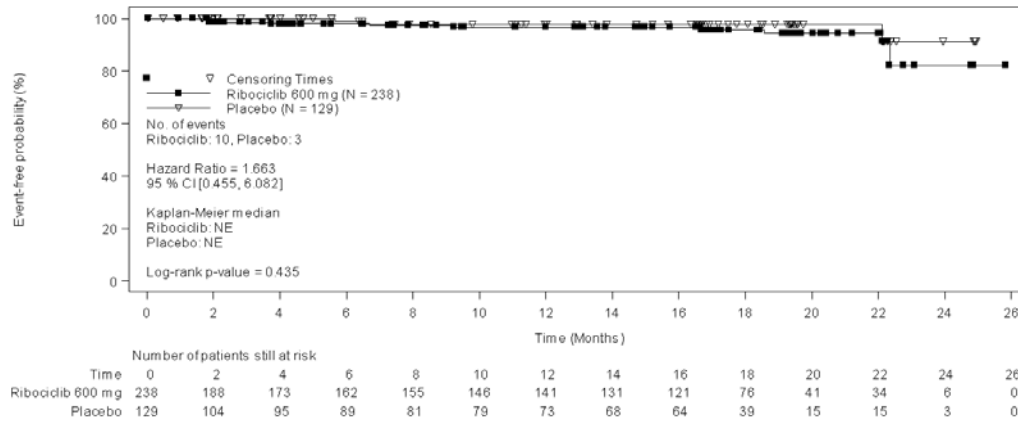


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

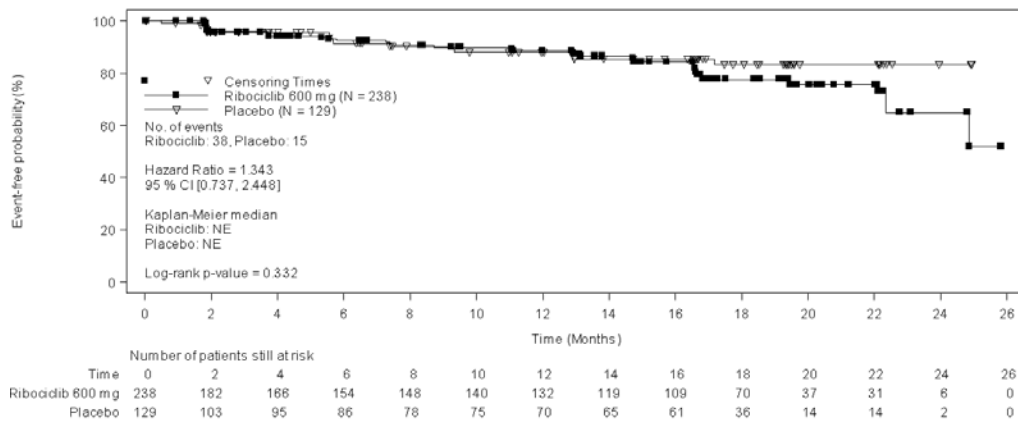


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

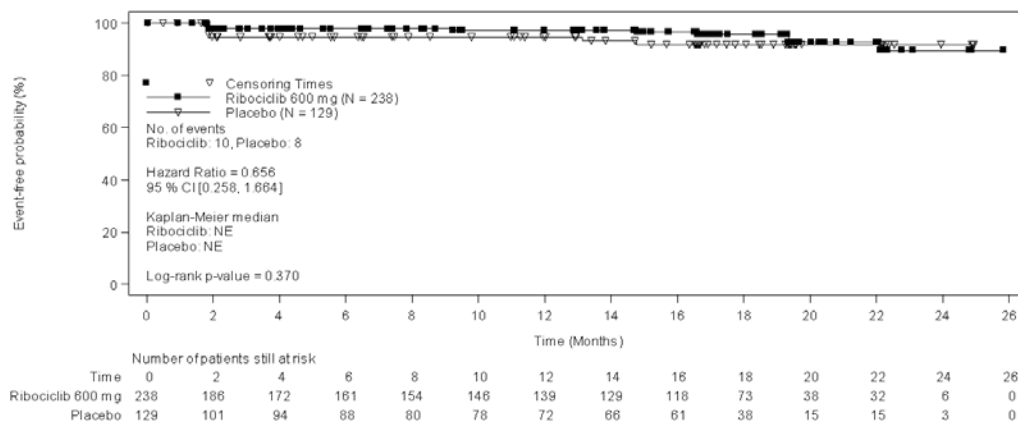


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

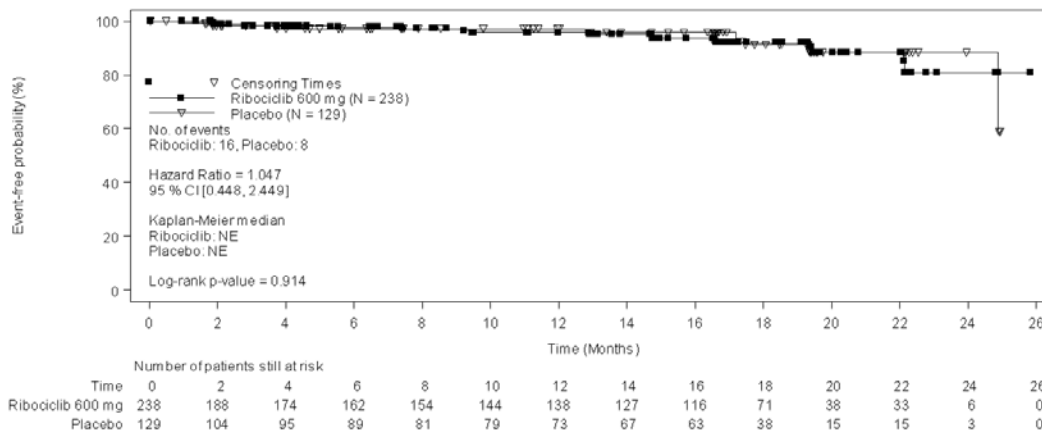


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

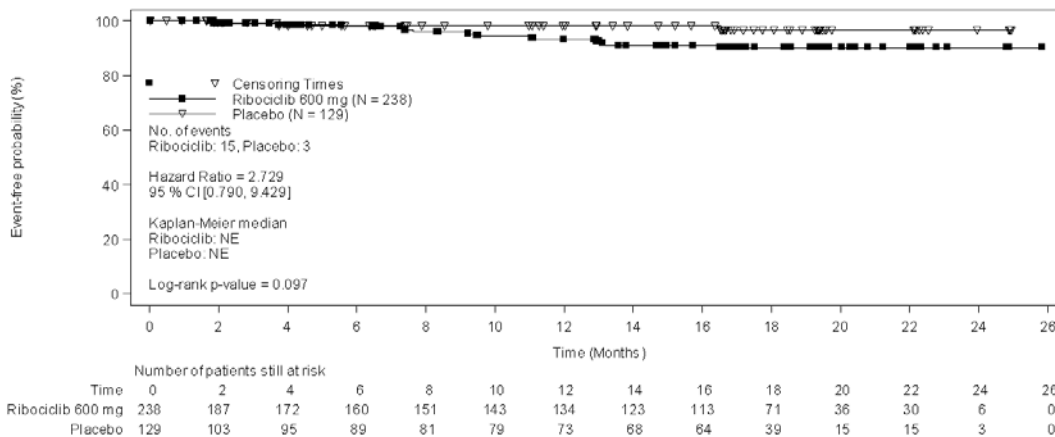


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

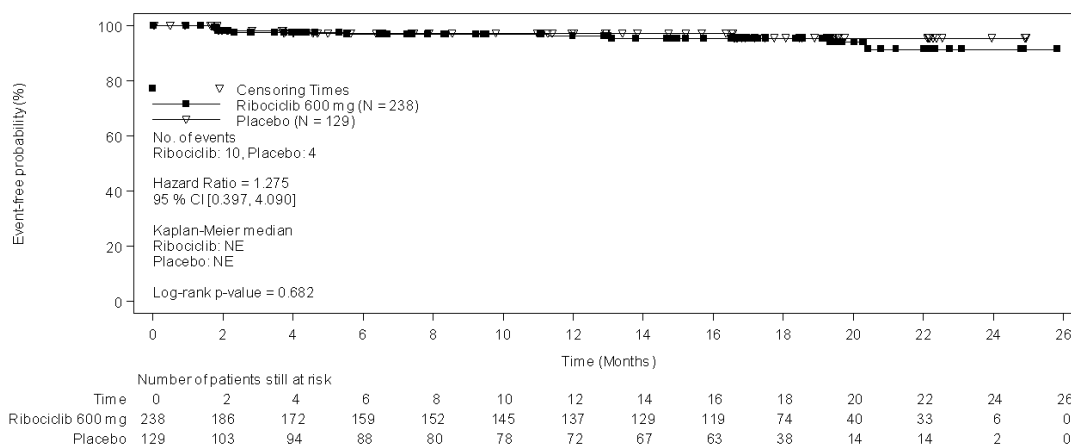


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

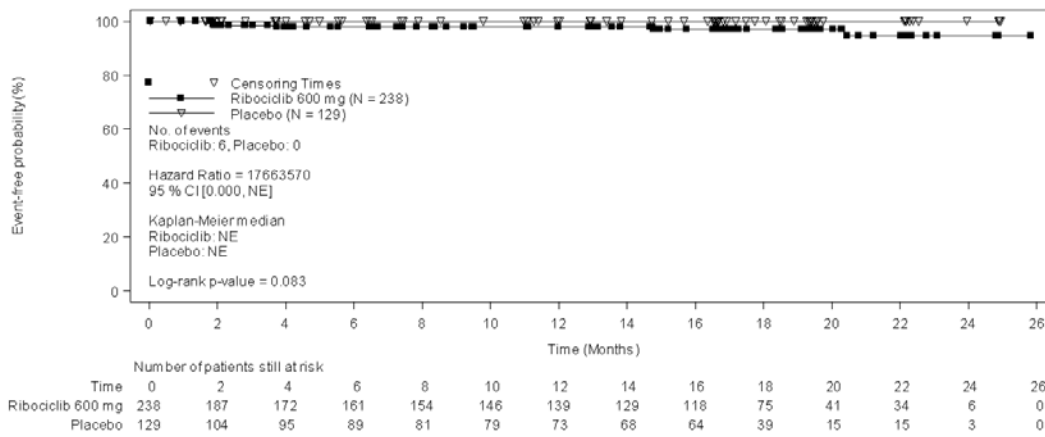


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

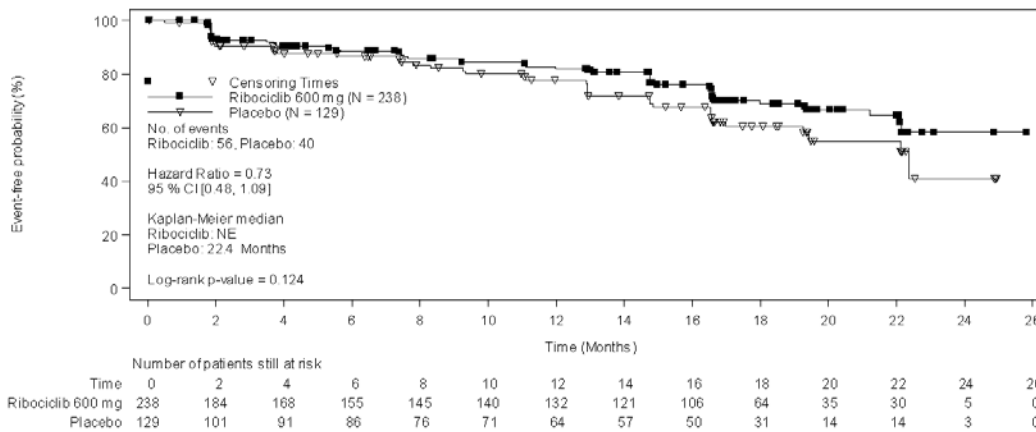


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

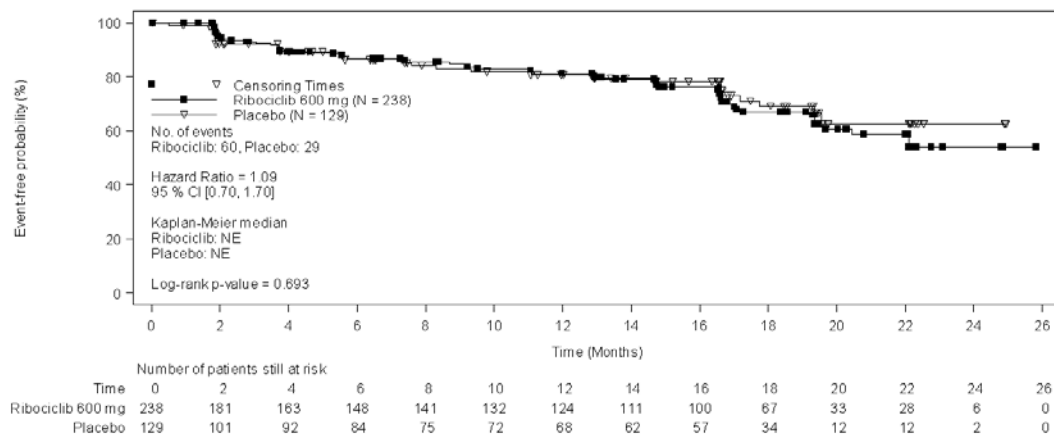


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

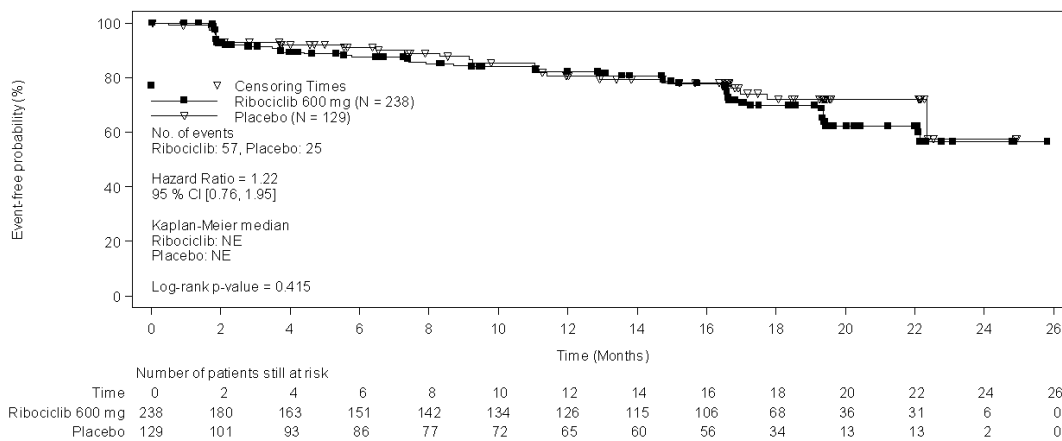


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

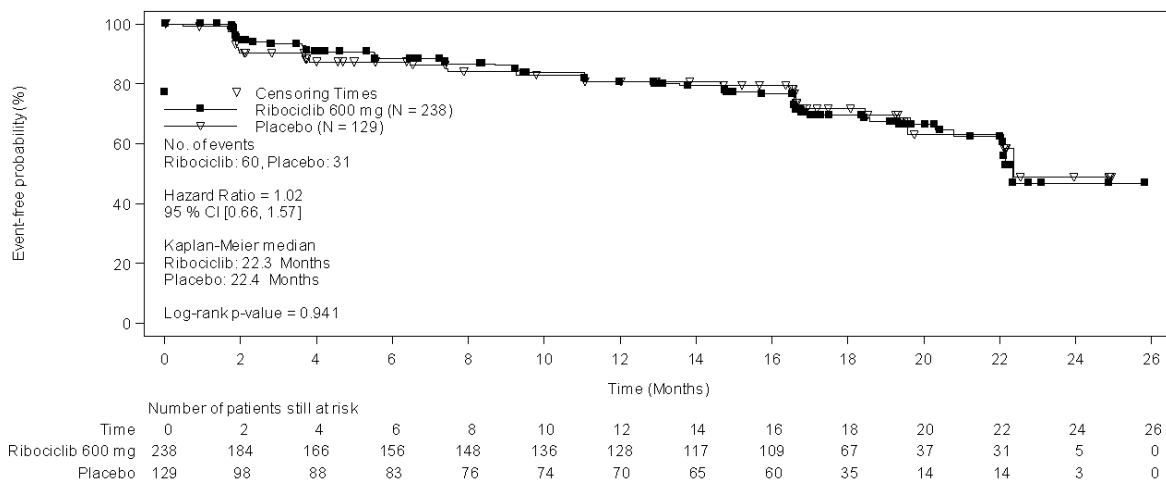


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

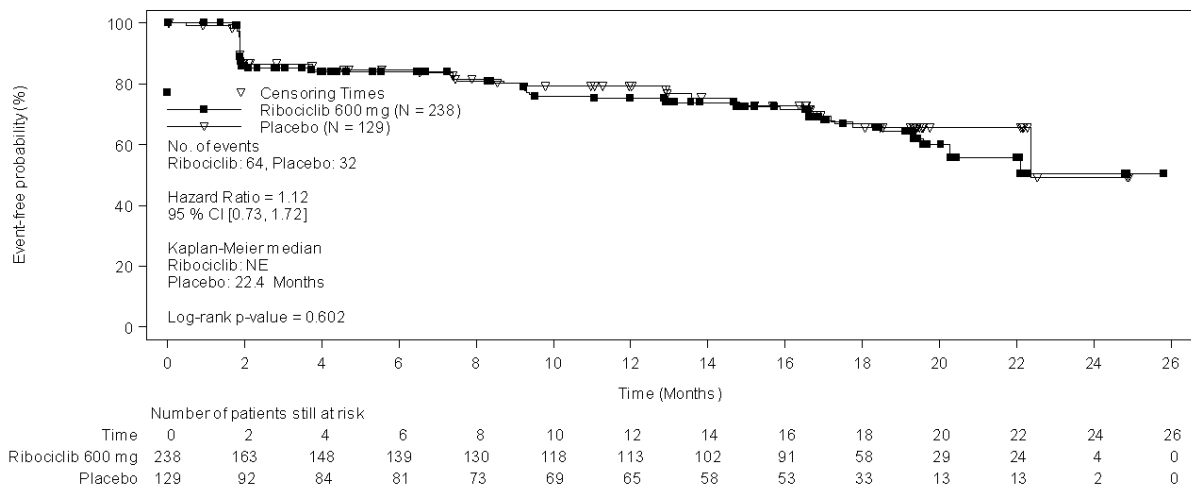


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

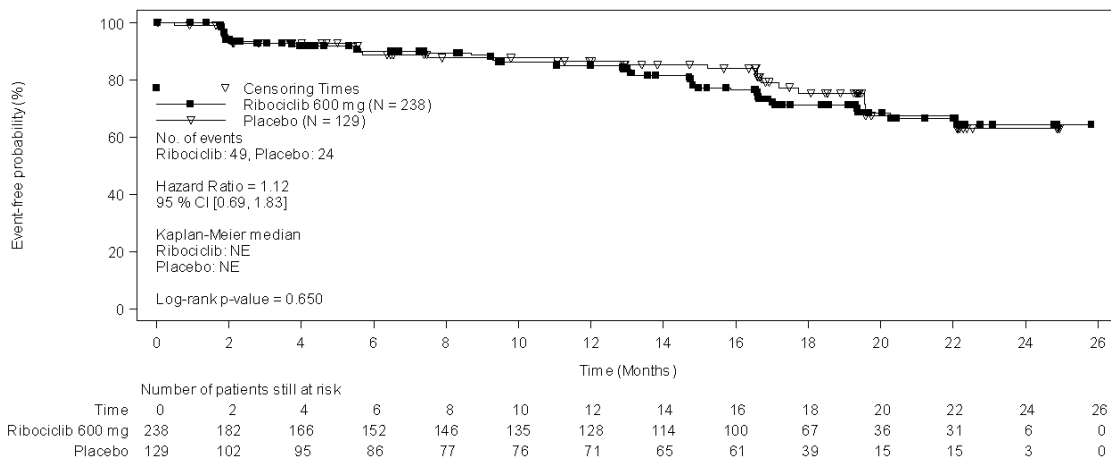


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

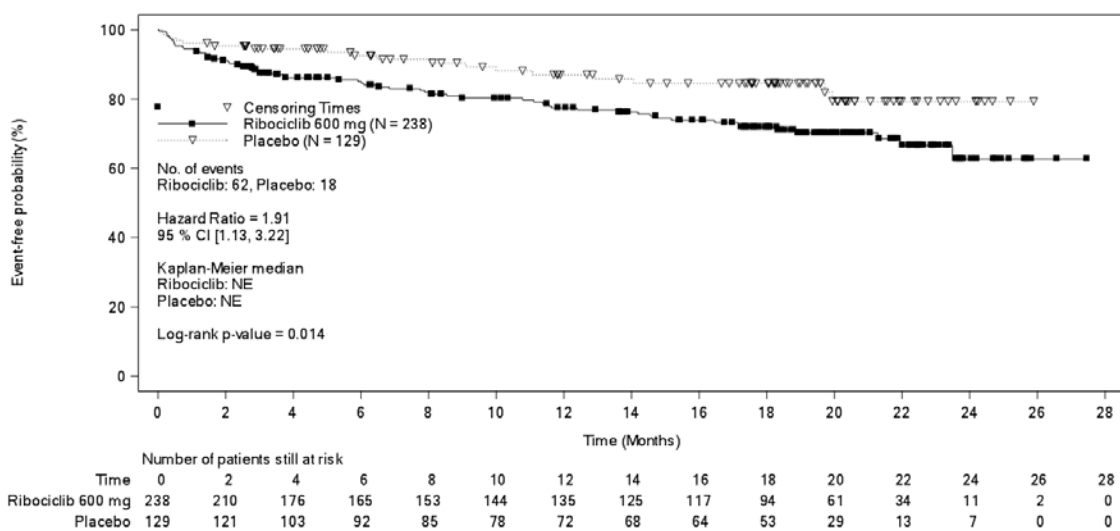


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUE, Fragestellung A1

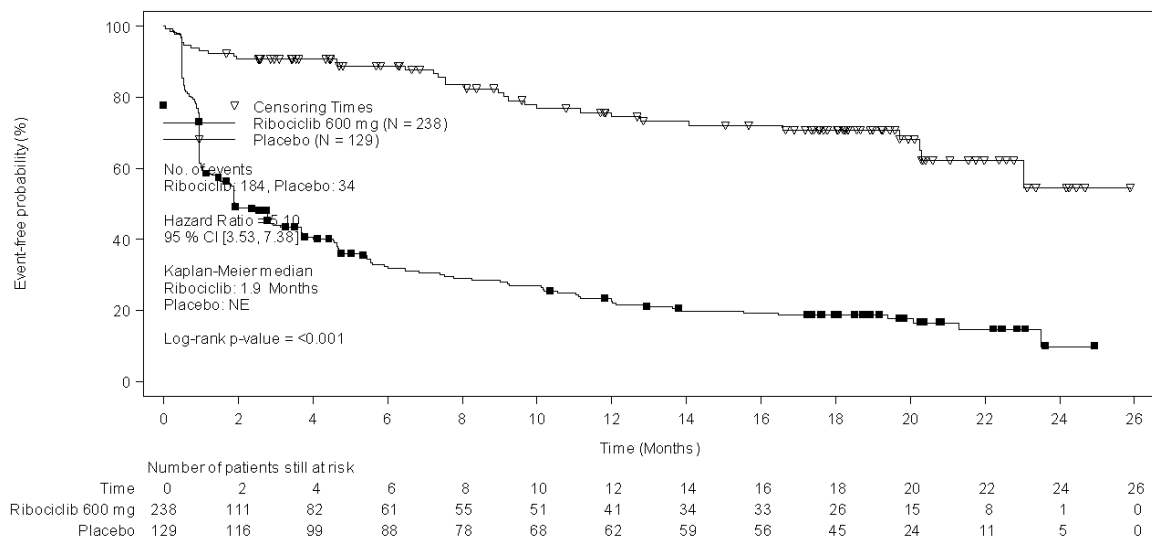


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4), Fragestellung A1

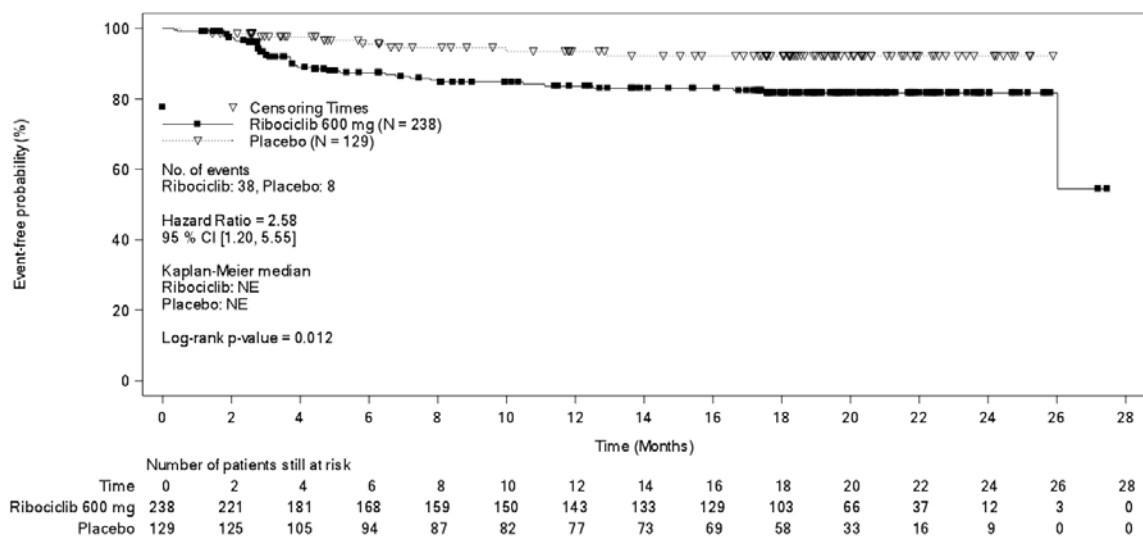


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UE, Fragestellung A1

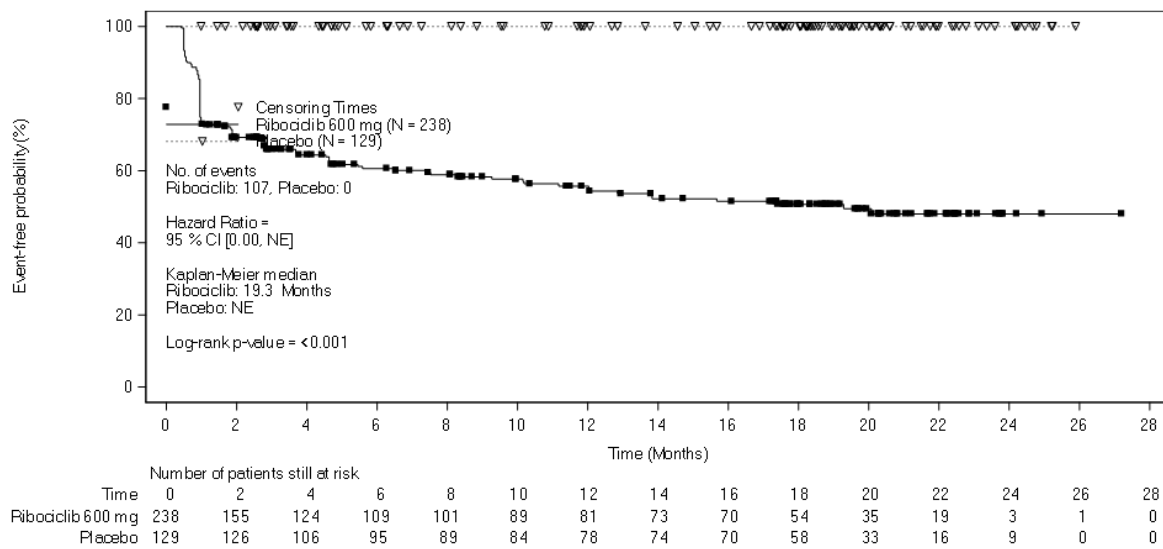


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4), Fragestellung A1

C.2 – Fragestellung B1

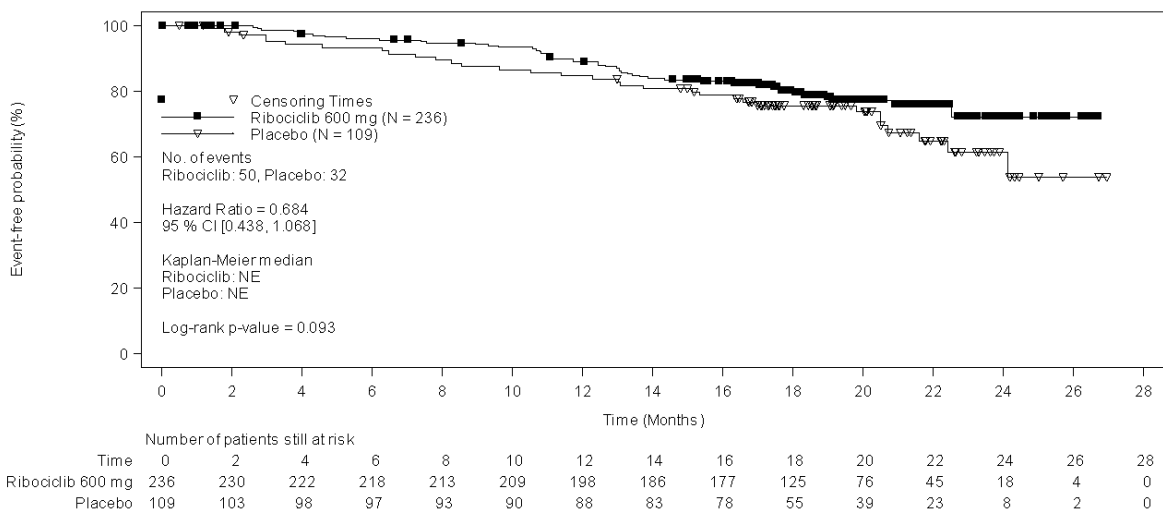


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung B1

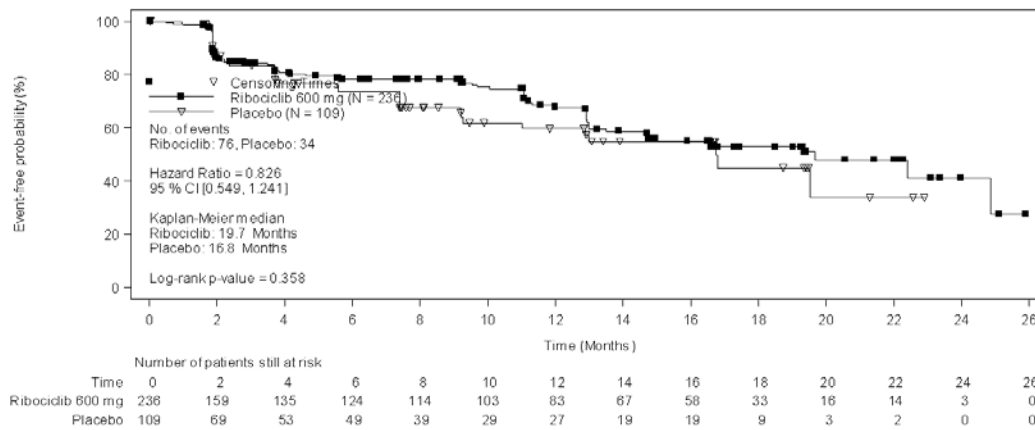


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

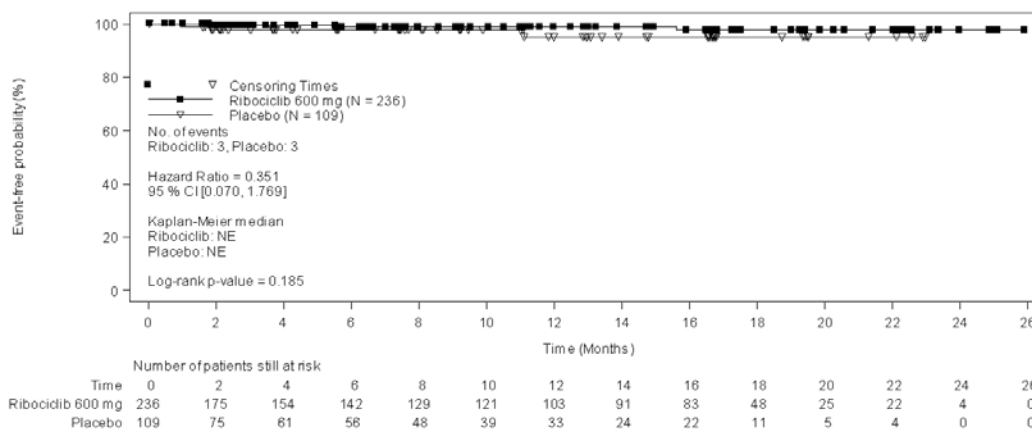


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

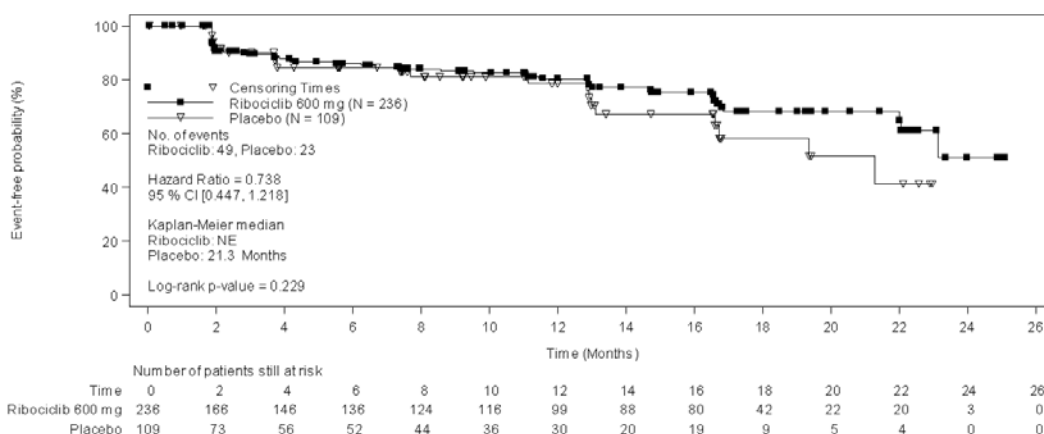


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

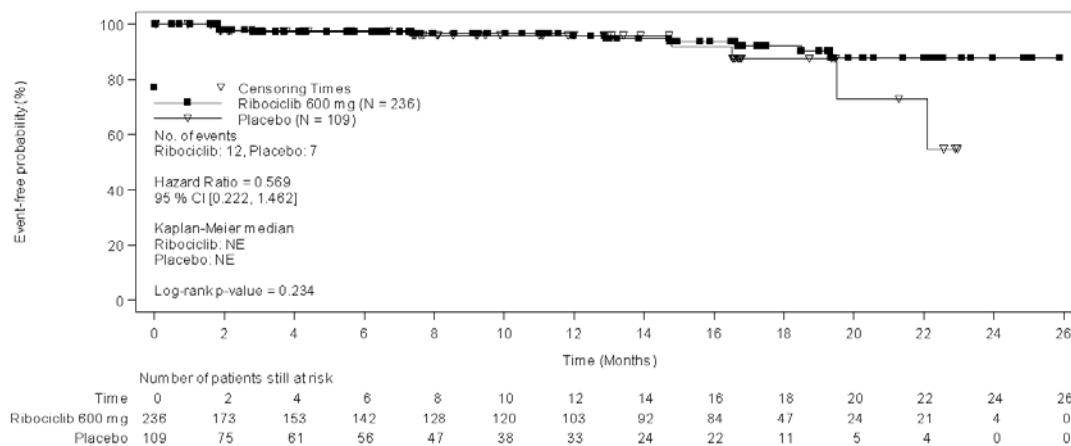


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

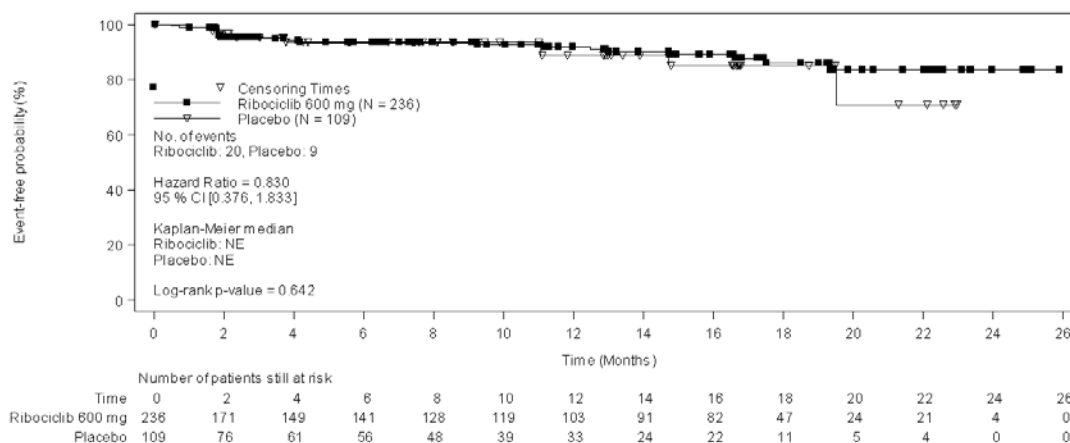


Abbildung 26. Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

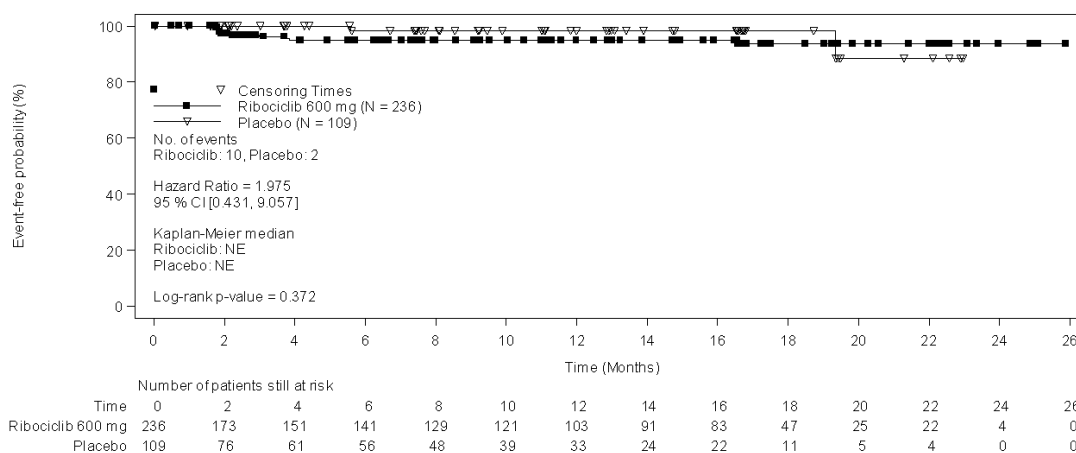


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

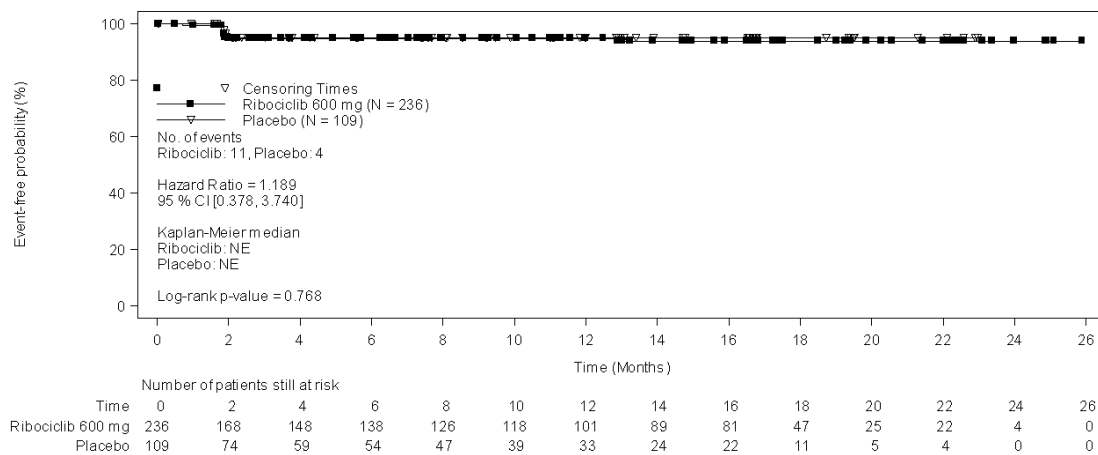


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

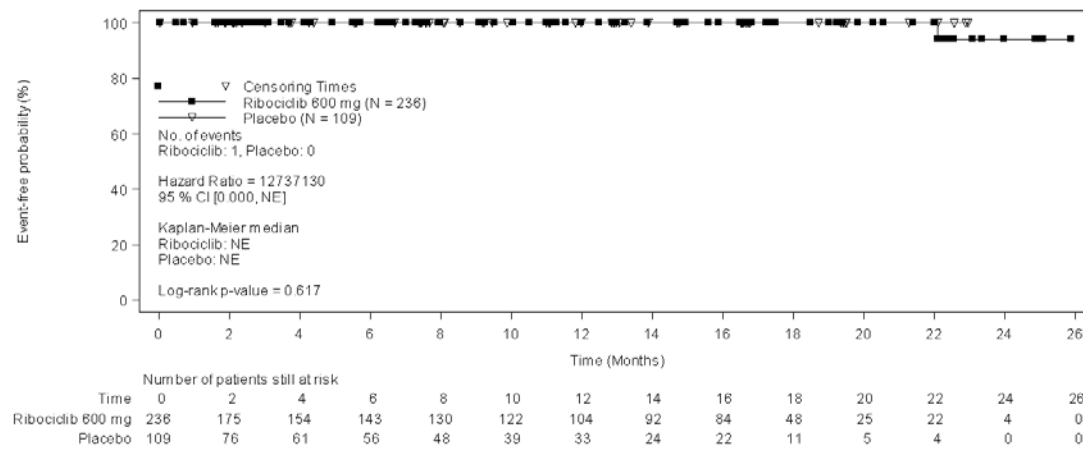


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

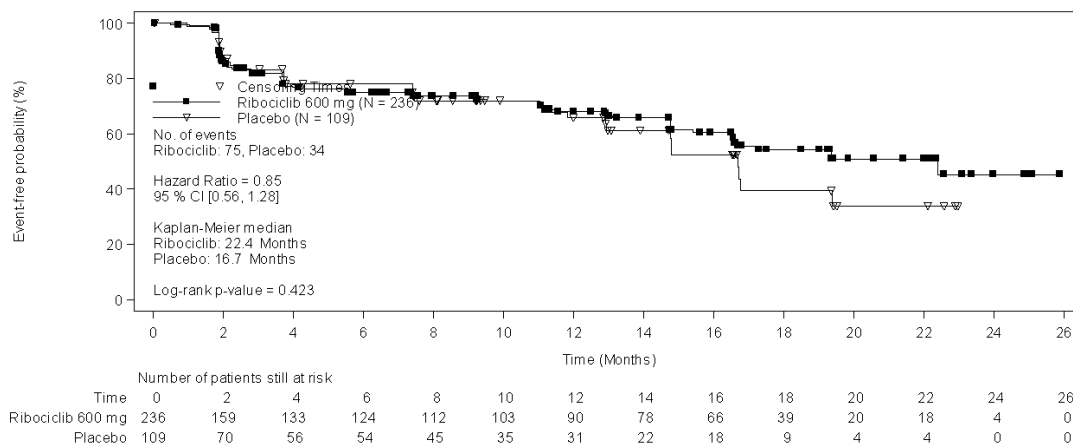


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

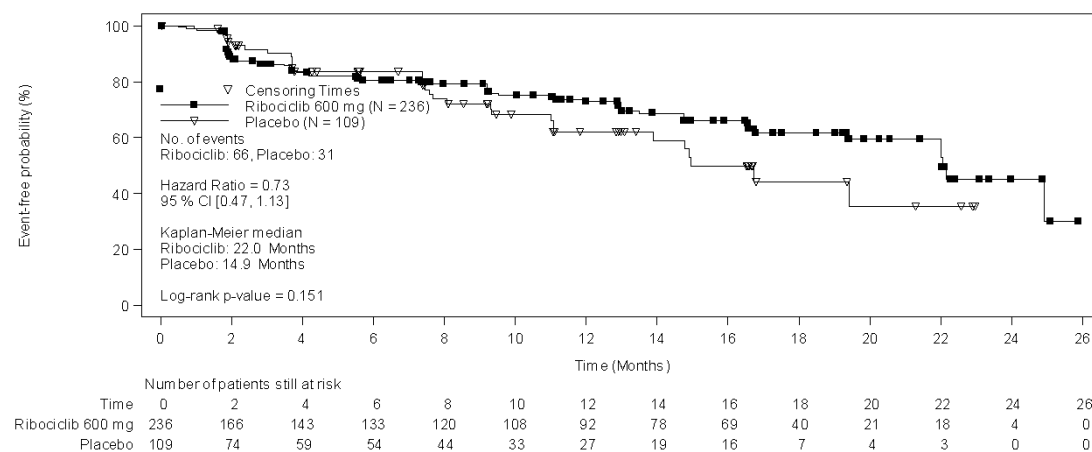


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

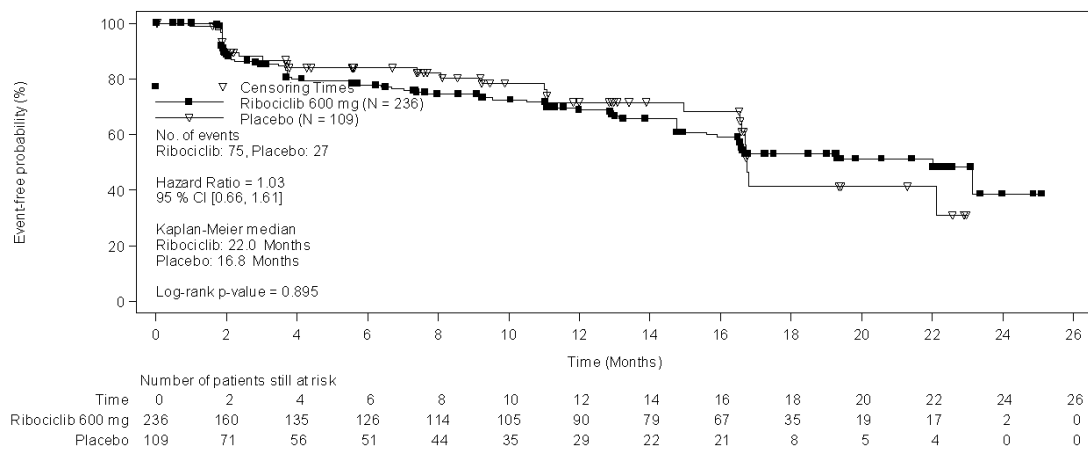


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

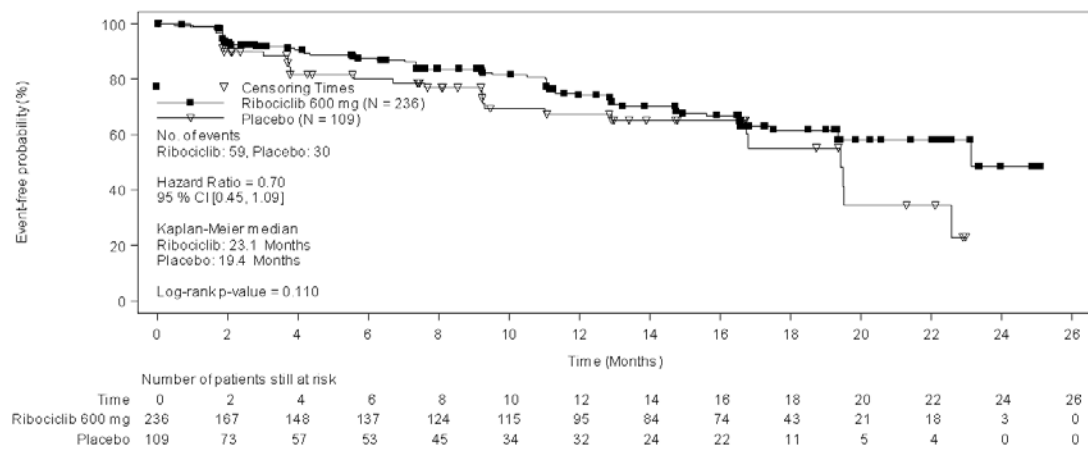


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

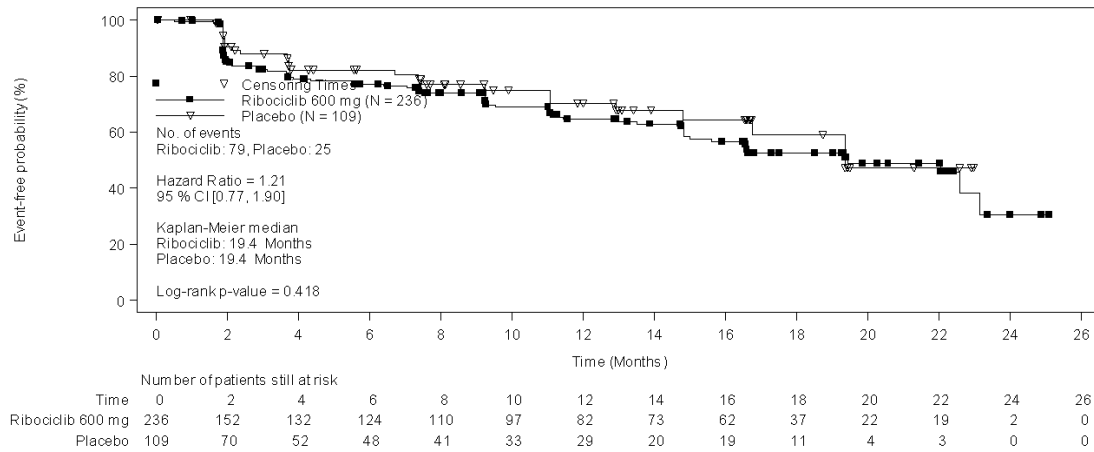


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

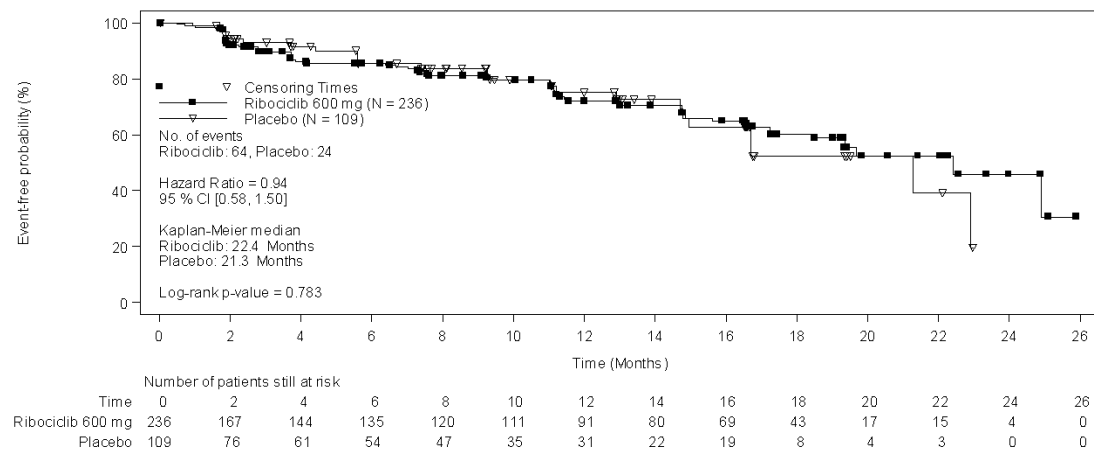


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

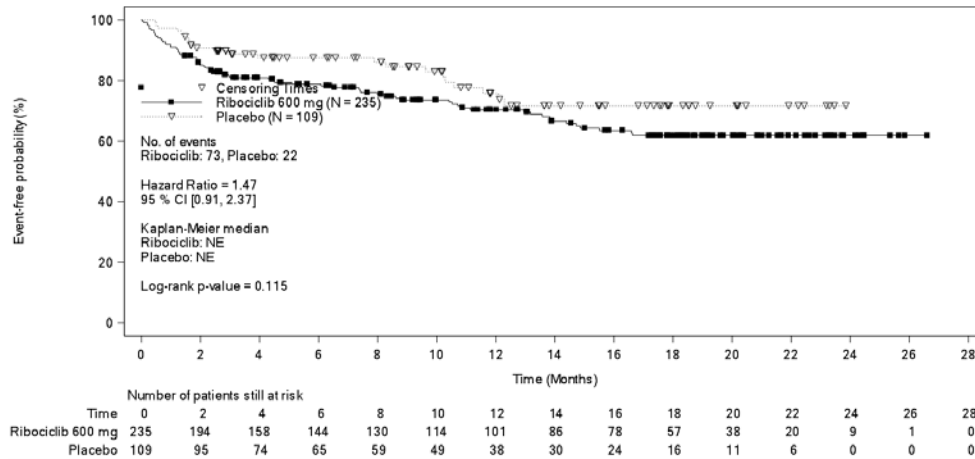


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUE, Fragestellung B1

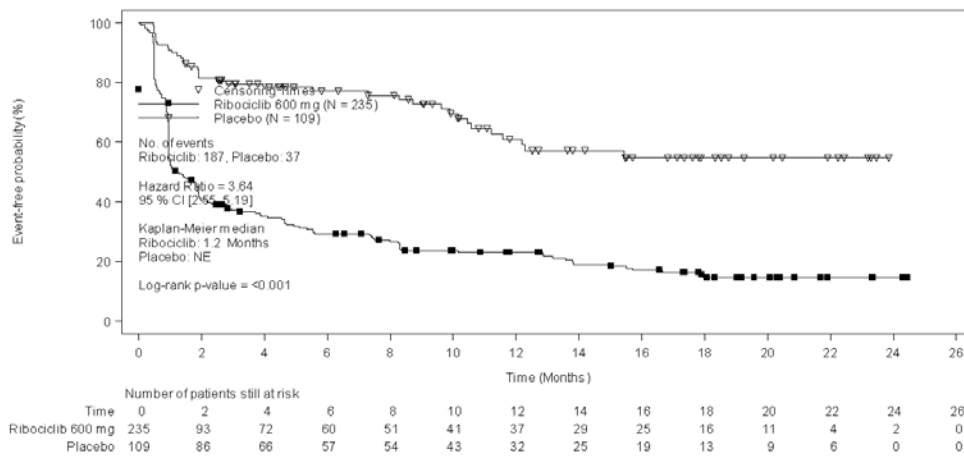


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4), Fragestellung B1

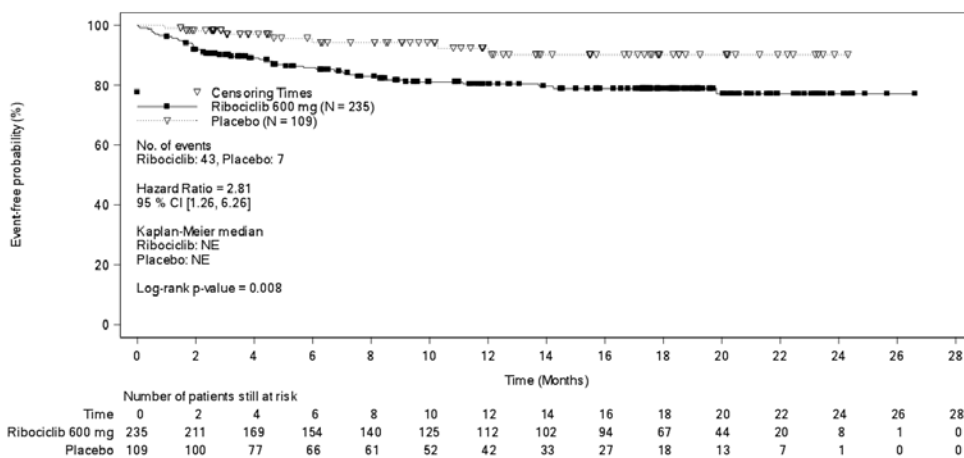


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UE, Fragestellung B1

In Modul 4 A des Dossiers ist für den Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3/4)“ keine Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppe „maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation“ dargestellt. Stattdessen findet sich dort eine andere Kurve, deren Daten dem Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ entsprechen.

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4), Fragestellung B1

C.3 – Fragestellung B2

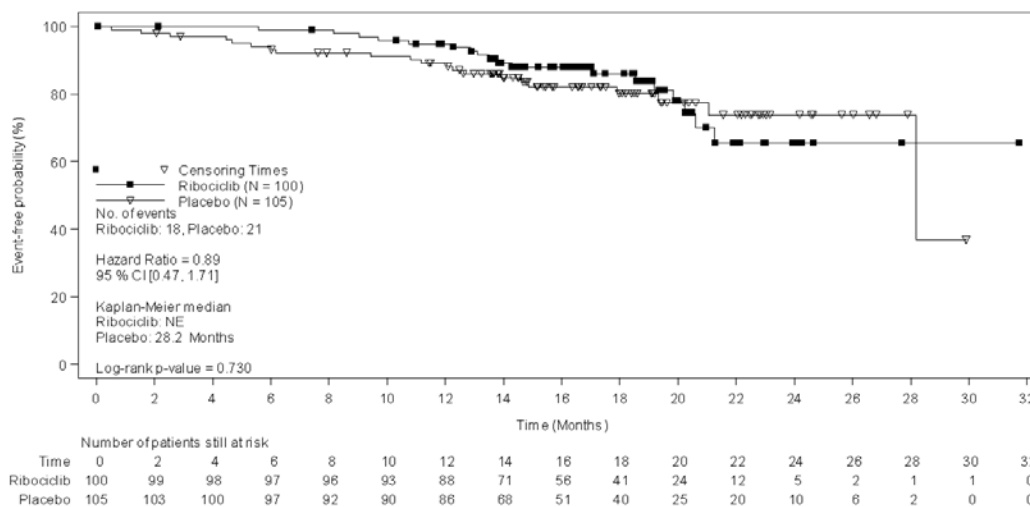


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung B2

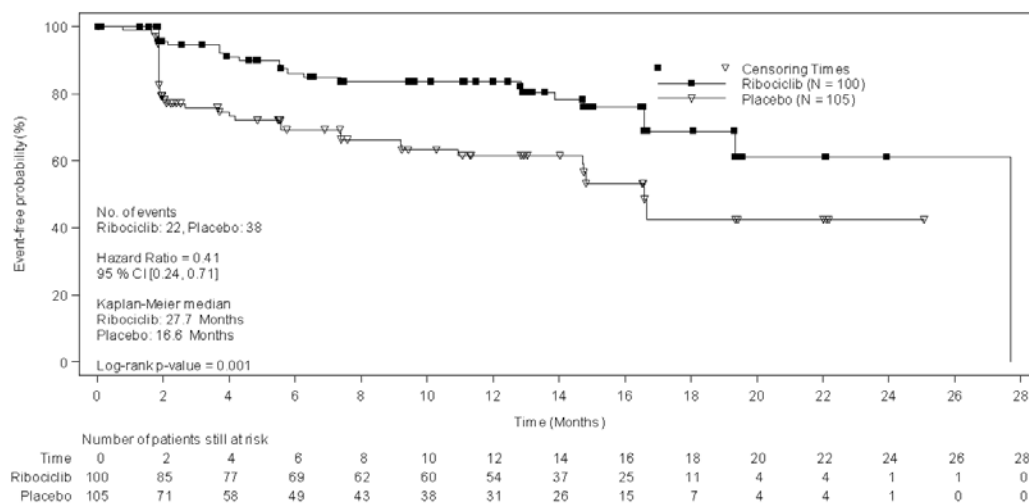


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Fatigue, Fragestellung B2

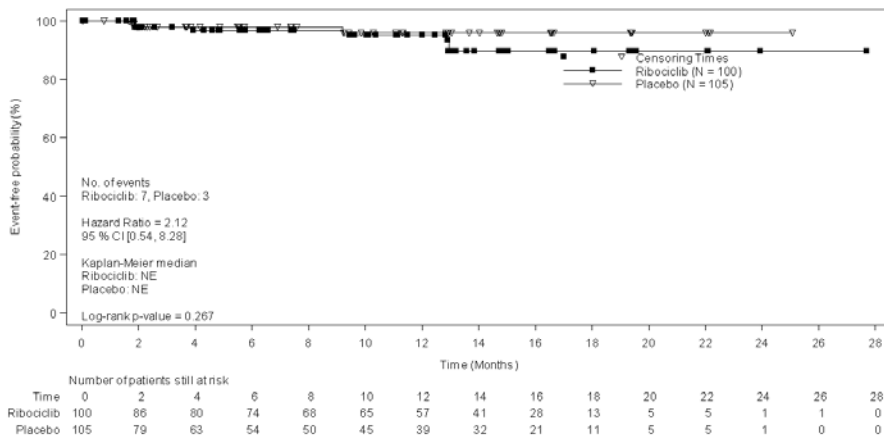


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Dyspnoe, Fragestellung B2

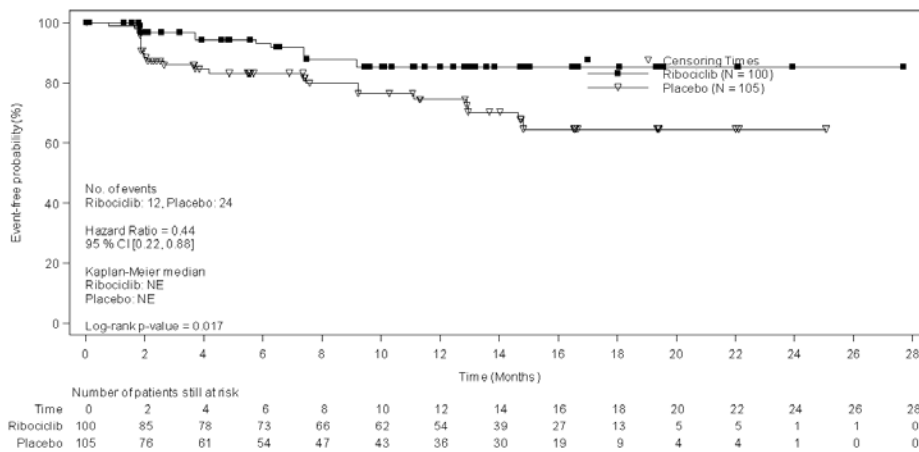


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Schmerzen, Fragestellung B2

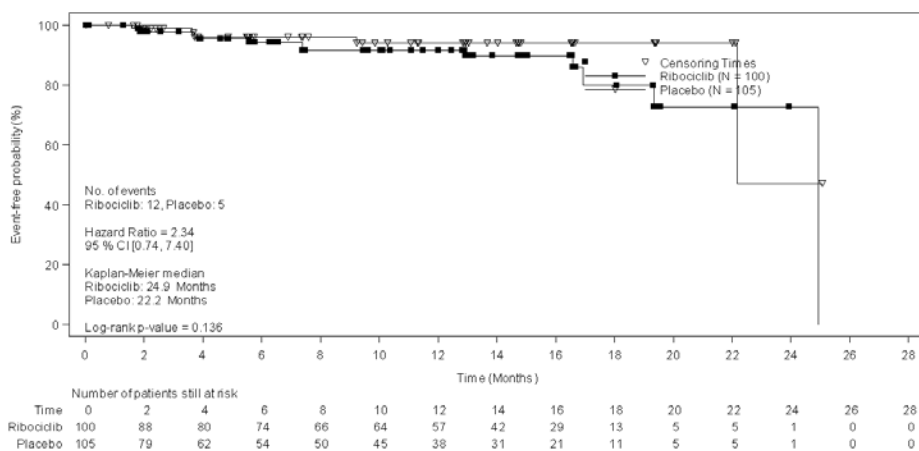


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Schlaflosigkeit, Fragestellung B2

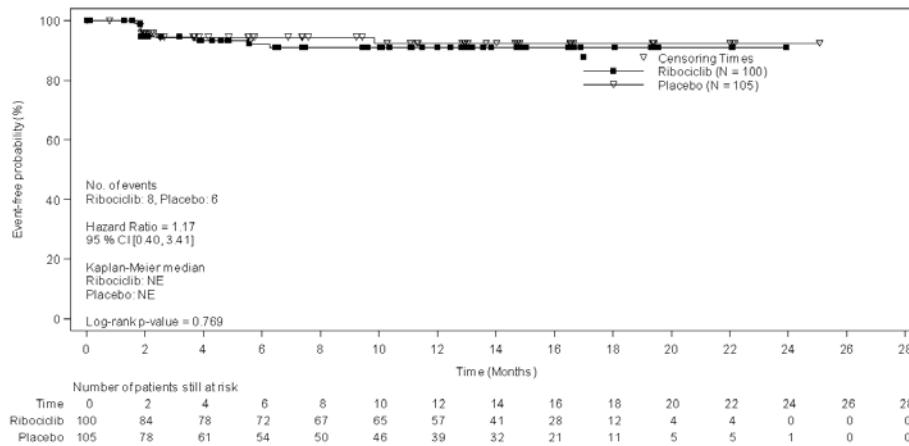


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Appetitverlust, Fragestellung B2

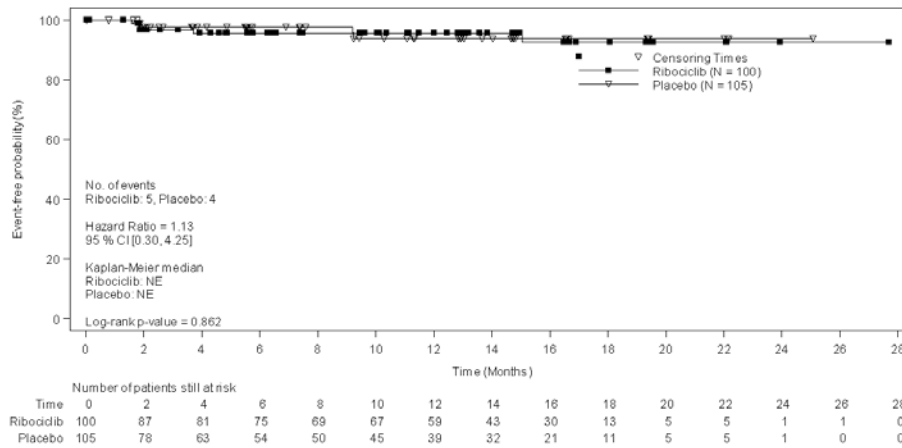


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Übelkeit / Erbrechen, Fragestellung B2

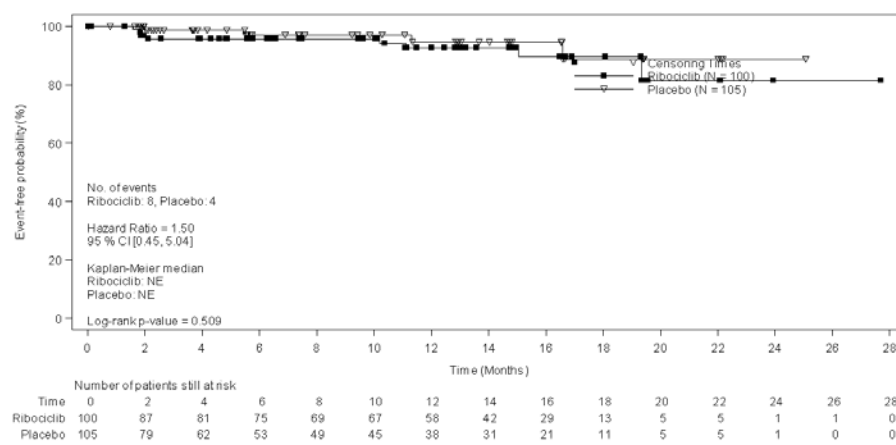


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Obstipation, Fragestellung B2

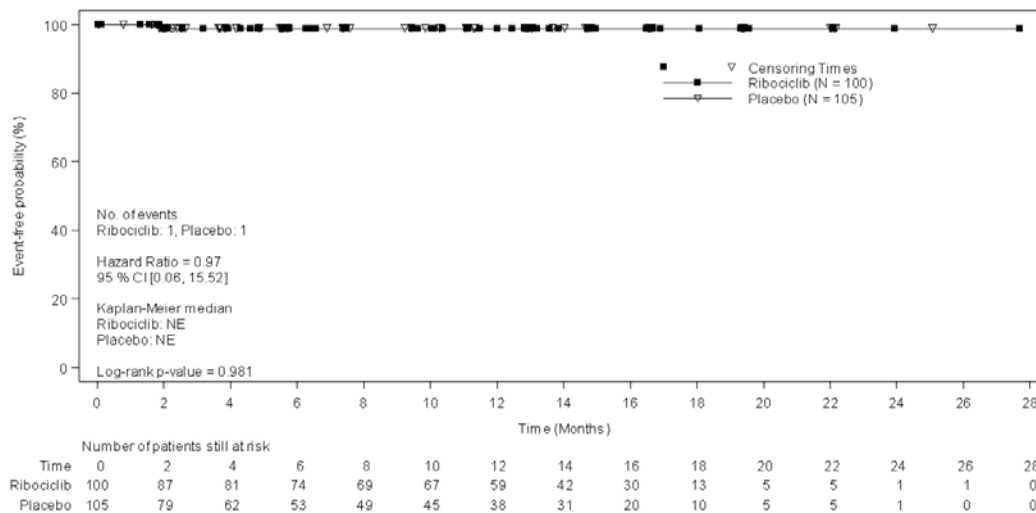


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Diarrhö, Fragestellung B2

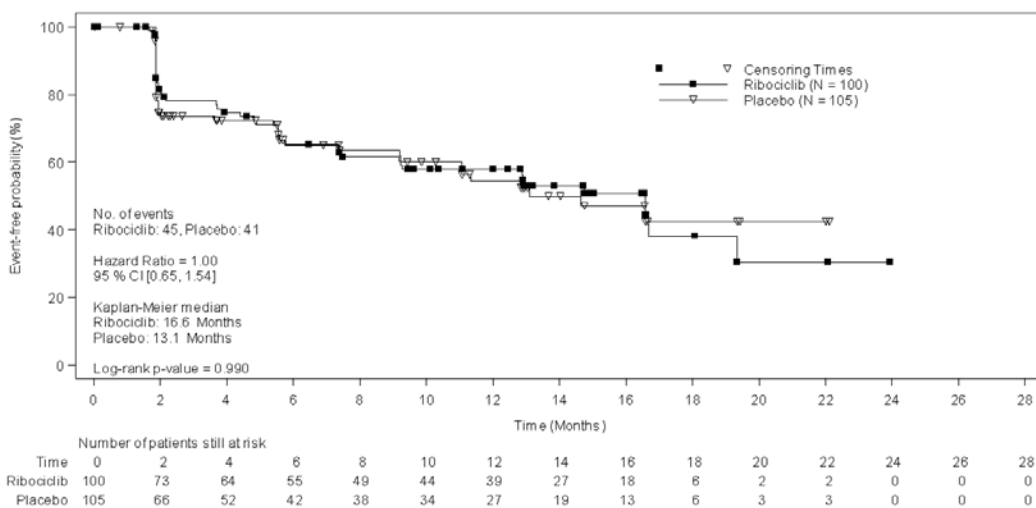


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Fragestellung B2

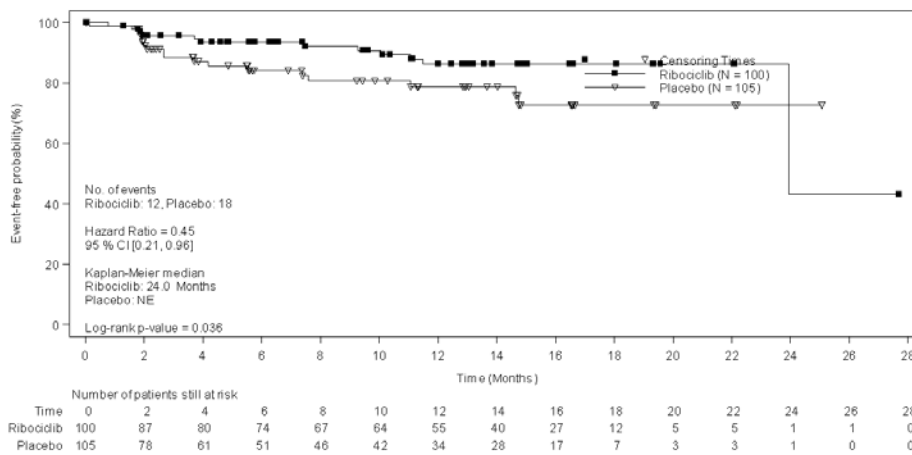


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Brustsymptome, Fragestellung B2

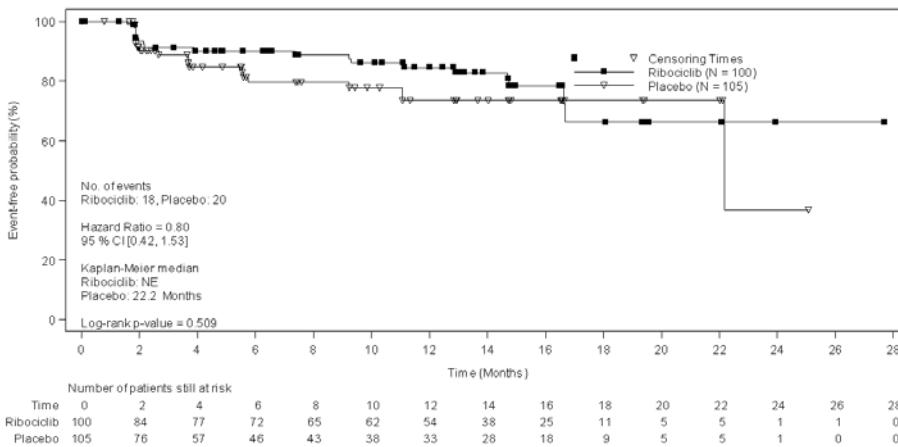


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Armsymptome, Fragestellung B2

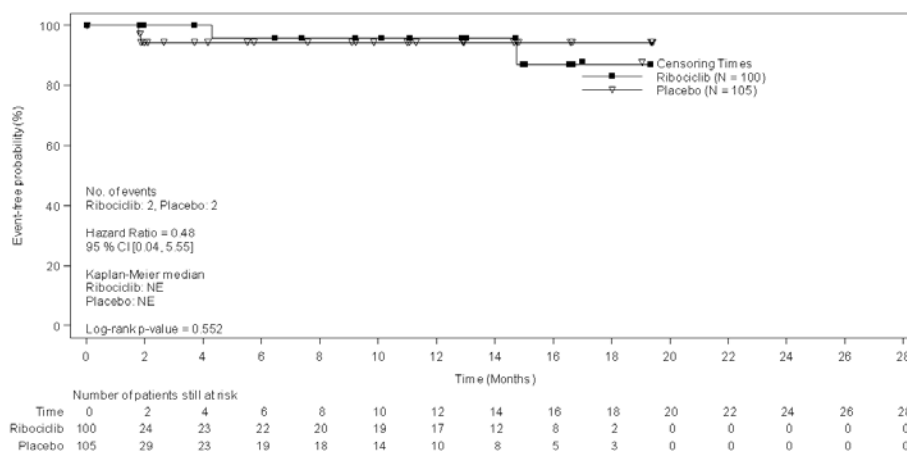


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Belastung durch Haarausfall, Fragestellung B2

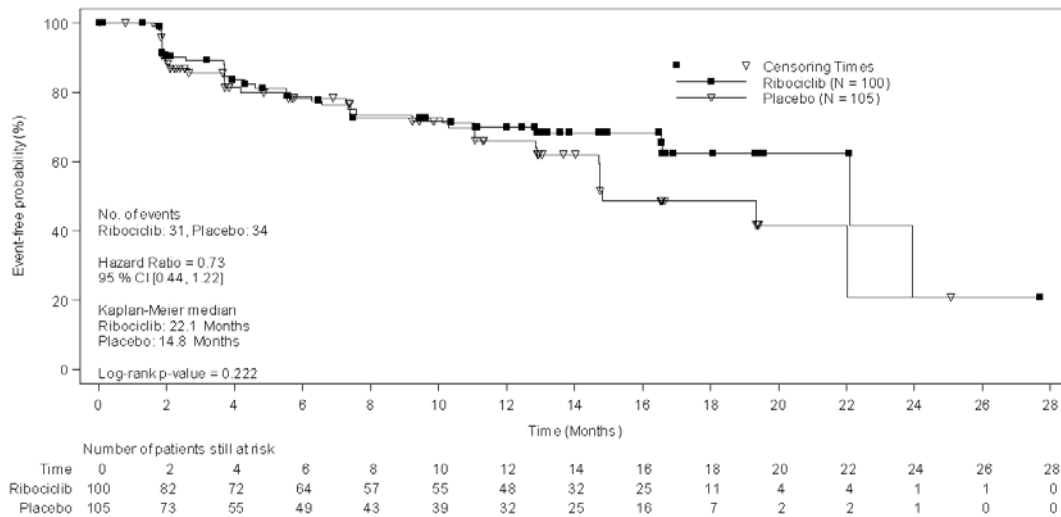


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Gesundheitszustand, Fragestellung B2

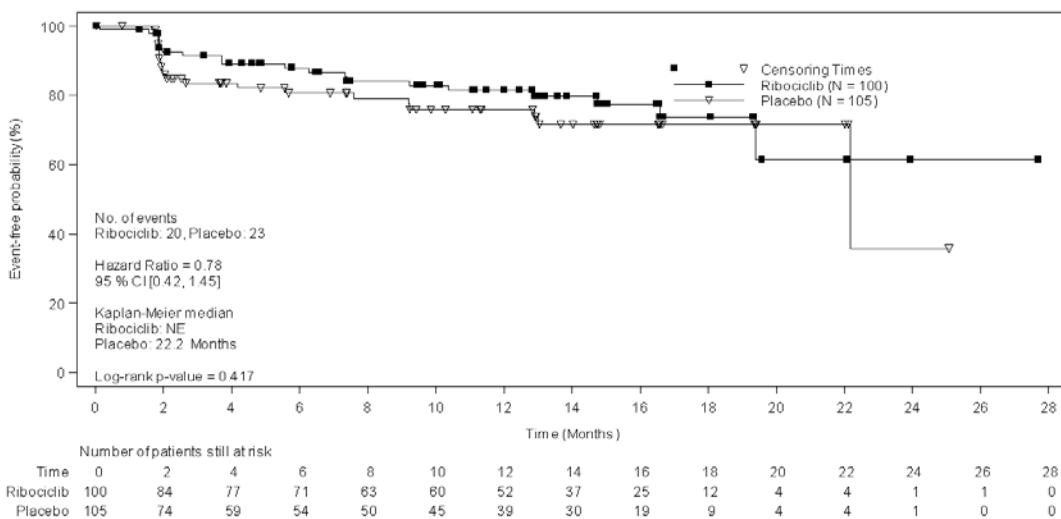


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt körperliche Funktion, Fragestellung B2

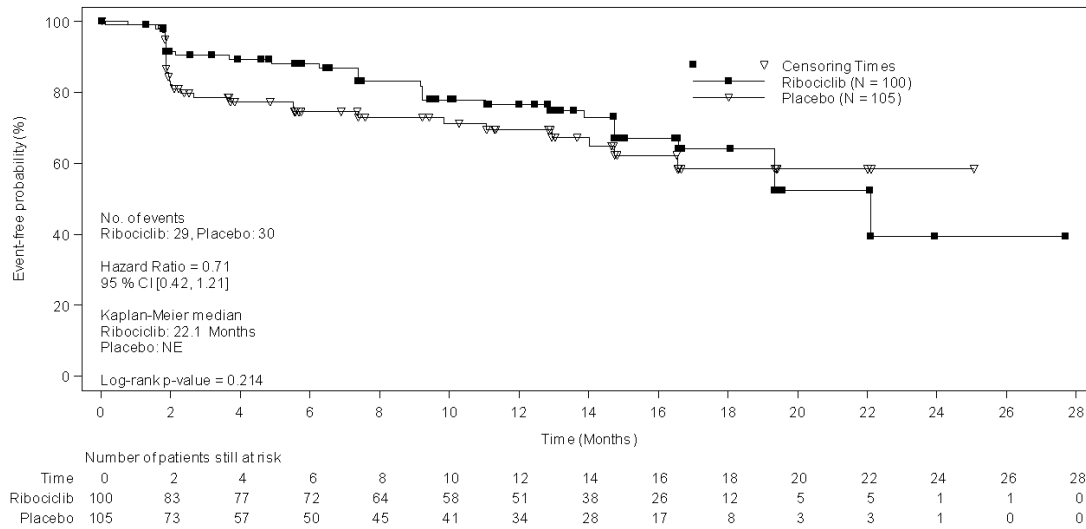


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Rollenfunktion, Fragestellung B2

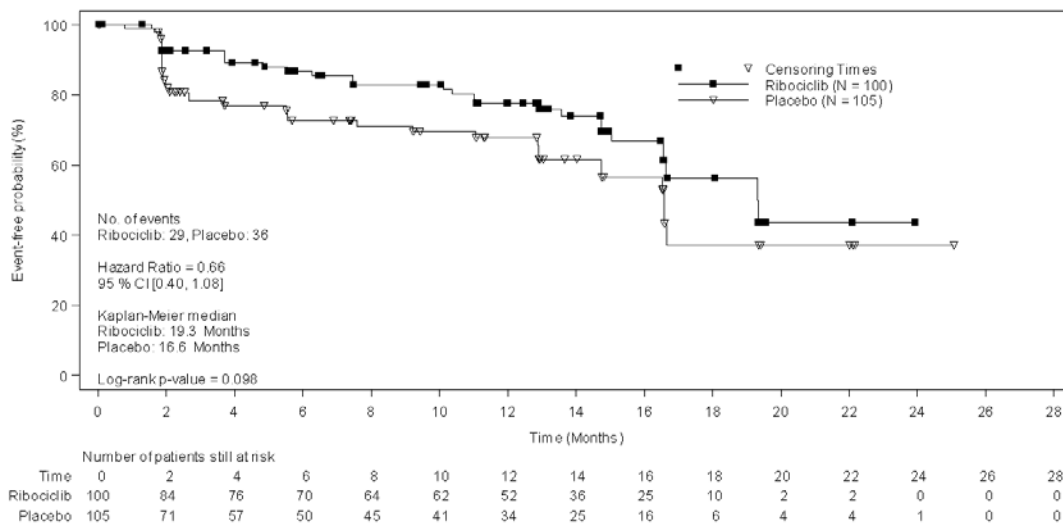


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt emotionale Funktion, Fragestellung B2

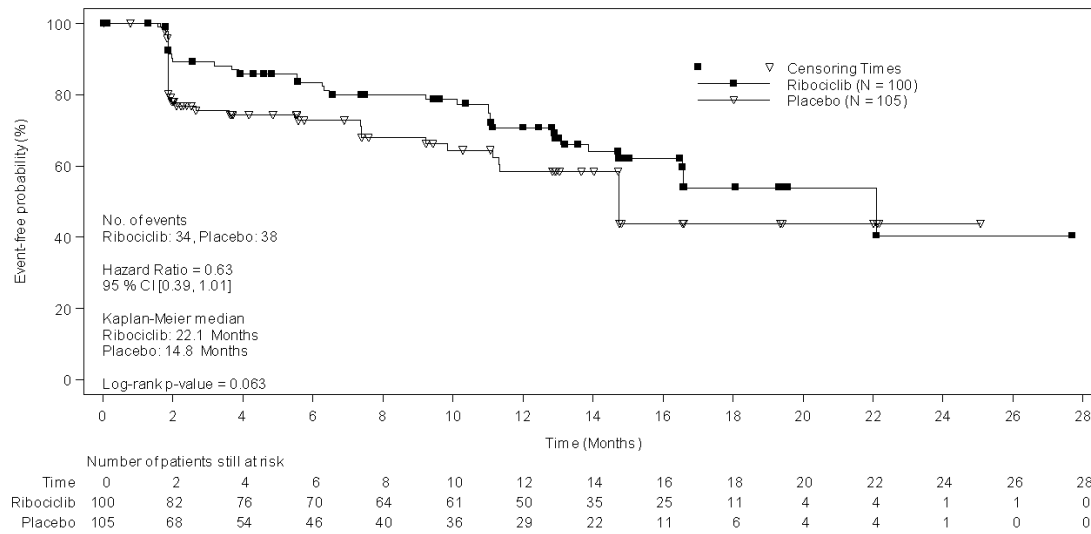


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt kognitive Funktion, Fragestellung B2

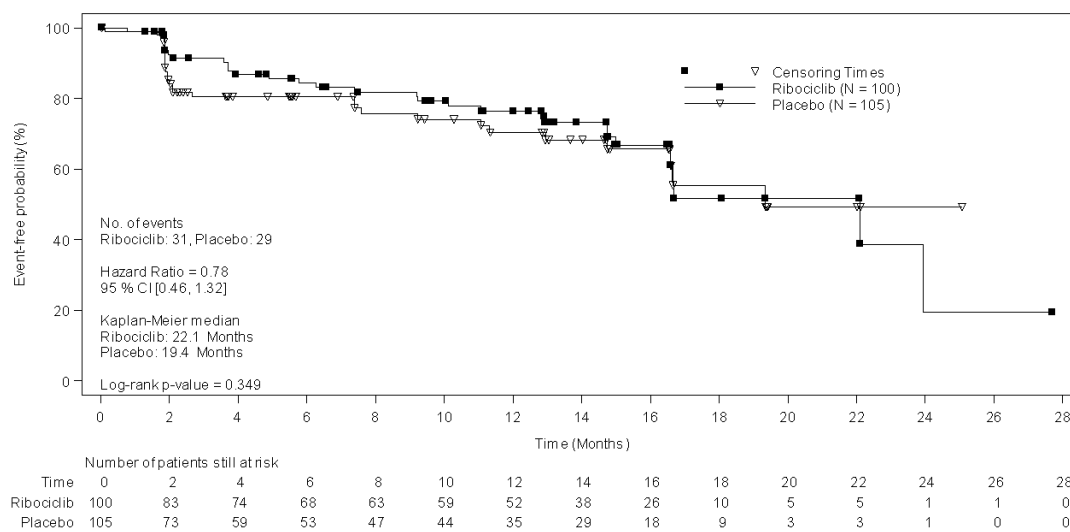


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt soziale Funktion, Fragestellung B2

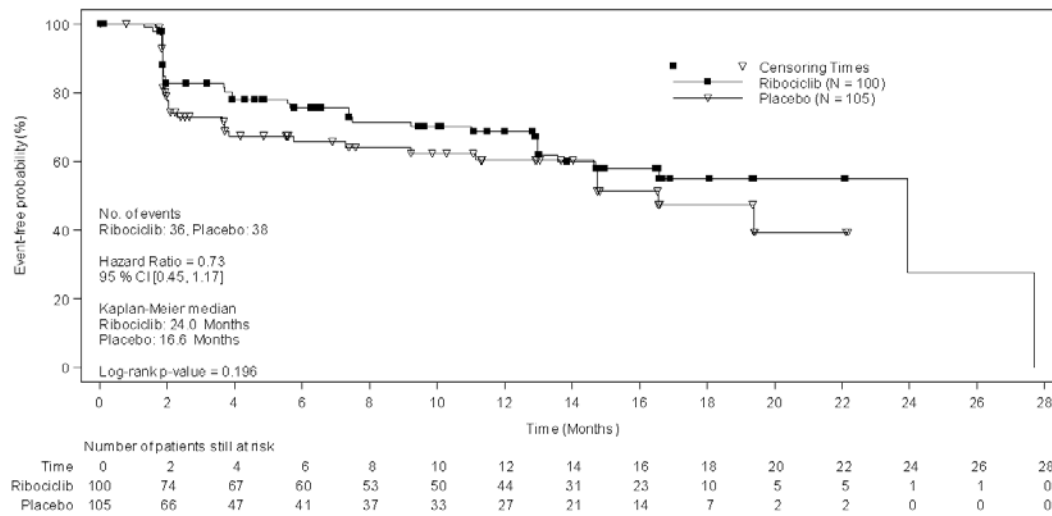


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Körperbild, Fragestellung B2

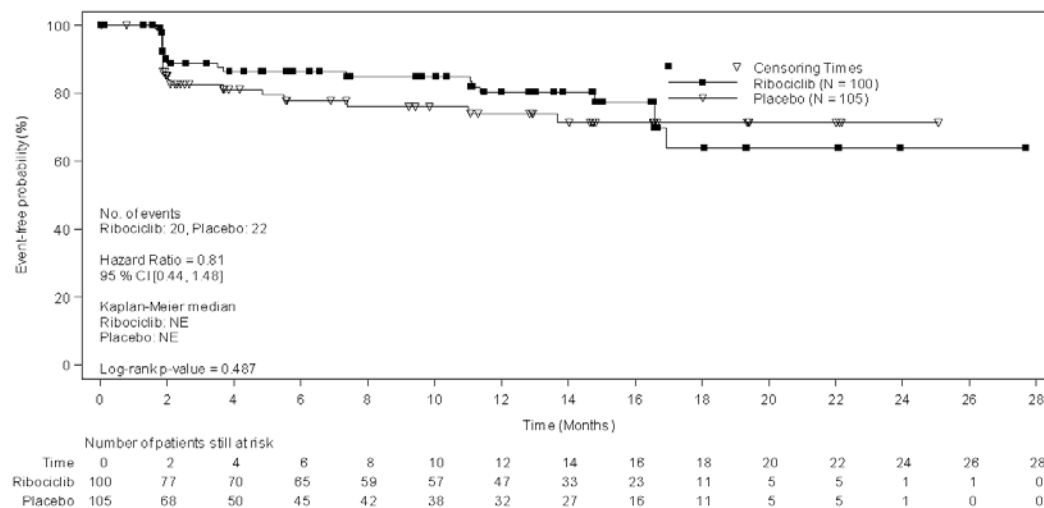


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt sexuelle Funktion, Fragestellung B2

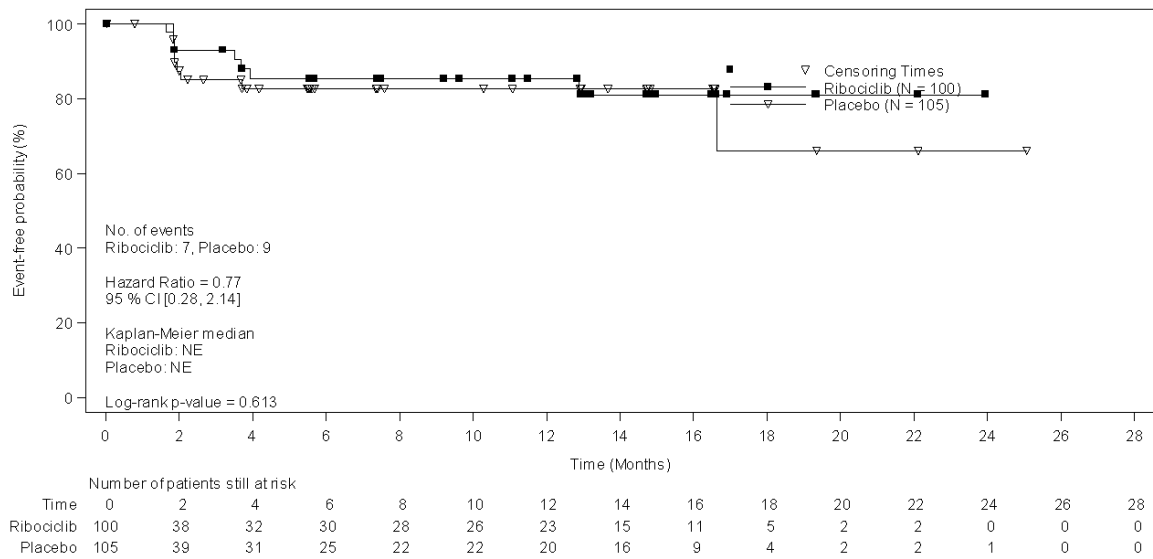


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt sexueller Genuss, Fragestellung B2

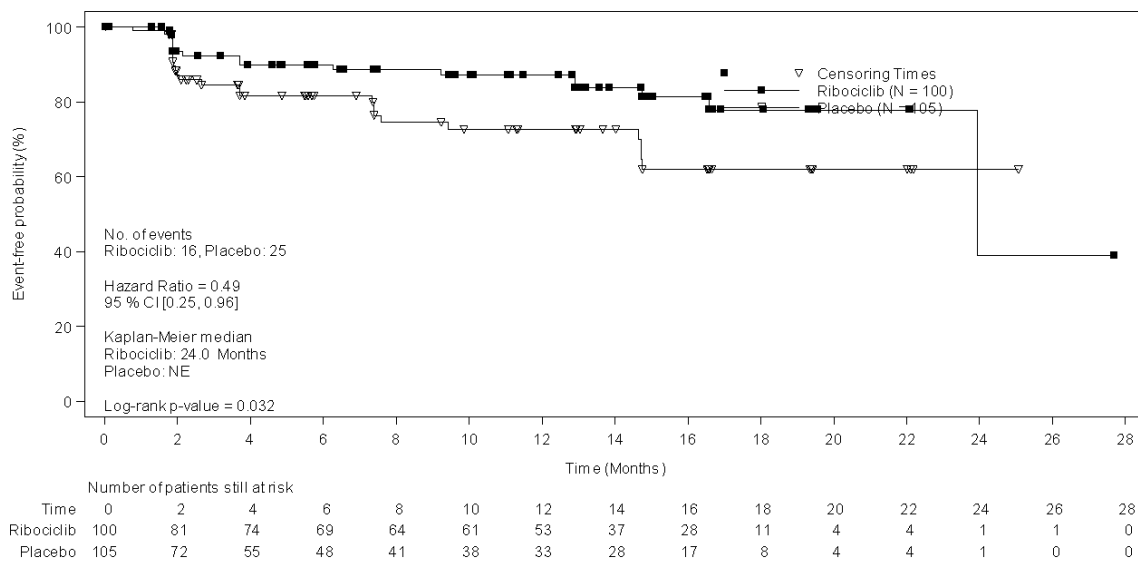


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Endpunkt Zukunftsperspektive, Fragestellung B2

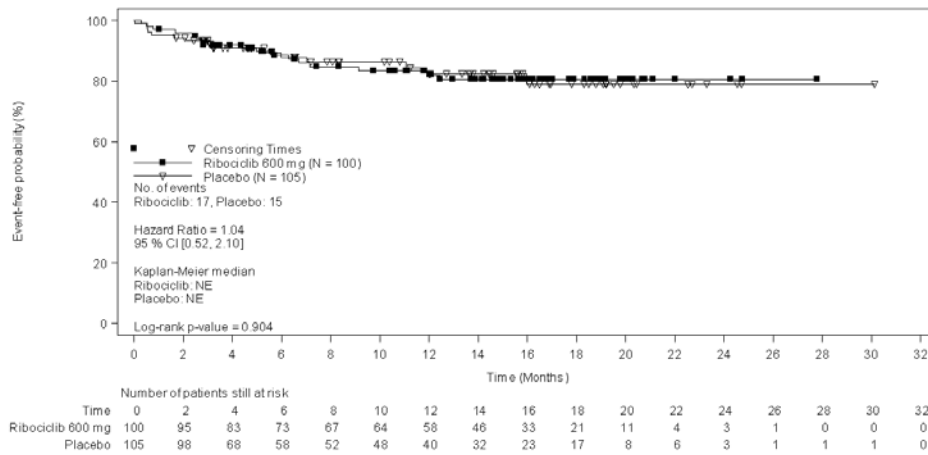


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUE, Fragestellung B2

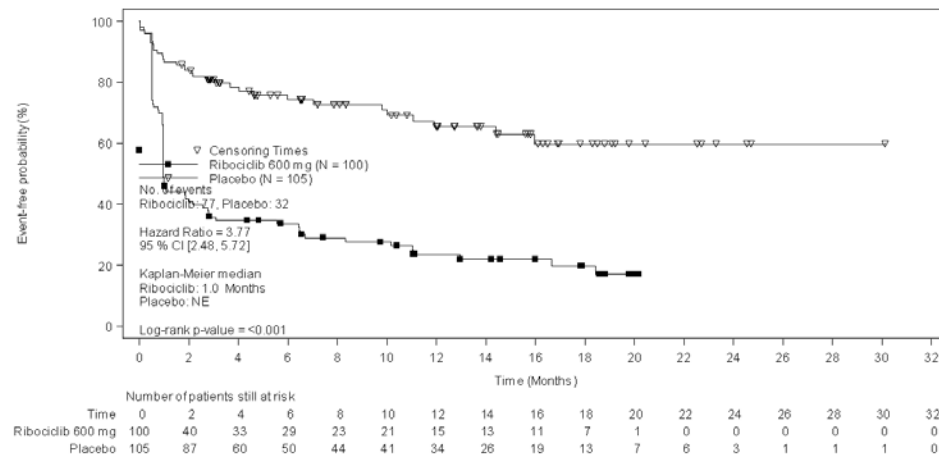


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4, Fragestellung B2

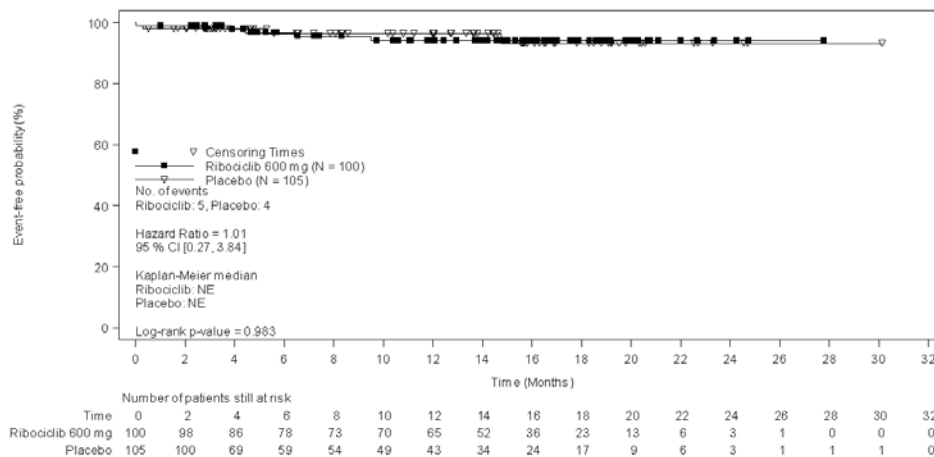


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UE, Fragestellung B2

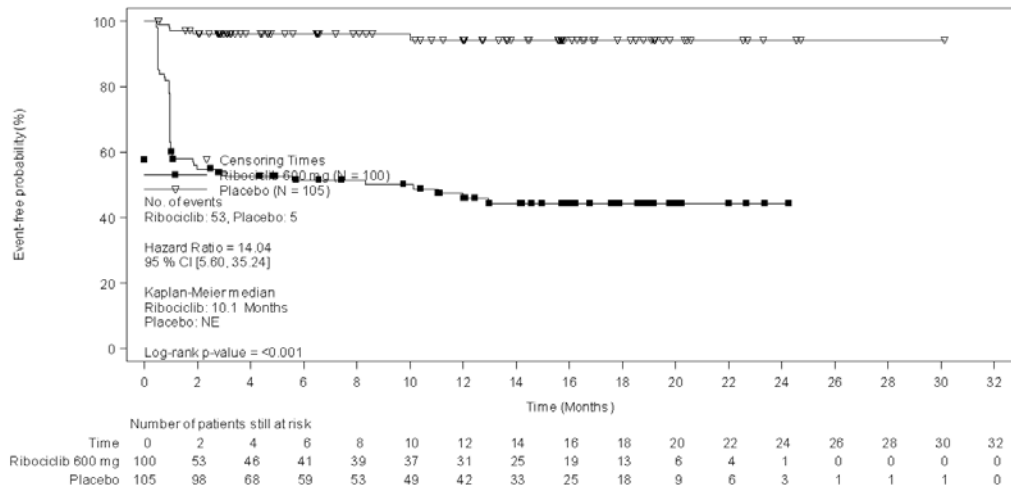


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4), Fragestellung B2

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ditsch, Nina	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?