



IQWiG-Berichte – Nr. 917

**Ribociclib  
(Mammakarzinom,  
Kombination mit einem  
Aromatasehemmer) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(Ablauf Befristung)**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-21  
Version: 1.0  
Stand: 28.05.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

03.03.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-21

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Nina Ditsch, Augsburg

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**

- Vanessa Voelskow
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Anke Schulz

**Schlagwörter:** Ribociclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT01958021

**Keywords:** Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01958021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>19</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse .....	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	30
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>32</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	38
<b>3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>41</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	41
3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	41
3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	46
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>46</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	46
3.2.2 Verbrauch .....	46
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	47

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	47
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	47
3.2.6	Versorgungsanteile .....	48
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>50</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>50</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>50</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>51</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>52</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>55</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....</b>		<b>60</b>
<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>		<b>77</b>
<b>Anhang C – Angaben zu Folgetherapien .....</b>		<b>88</b>
<b>Anhang D – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) .....</b>		<b>89</b>
<b>Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>91</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.....	4
Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol .....	15
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	17
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol .....	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	20
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	21
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	23
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	31
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol.....	34
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol.....	38
Tabelle 18: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	40
Tabelle 19: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	50
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	51

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin.....	52
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	78
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	83
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	84
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	85
Tabelle 26: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$ der Patientinnen in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	88
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	89

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben .....	60
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	62
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	63
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	64
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	64
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	65
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	65
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	66
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	66
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	67
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	67
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	68
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) ....	68

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	69
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	69
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	70
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs.....	70
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4).....	71
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs...	71
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4).....	72
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4).....	72
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT, CTCAE-Grad 3–4).....	73
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT, CTCAE-Grad 3–4).....	73
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Untersuchungen (PT, CTCAE-Grad 3–4).....	74
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs).....	74
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs).....	75
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Subgruppe: Alter < 65 Jahre.....	76
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – Subgruppe: Alter $\geq 65$ Jahre.....	76
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 7$ Punkte) (ergänzende Darstellung).....	90
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) (ergänzende Darstellung).....	90

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	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 in Kombination mit einem Aromatasehemmer gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.03.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 05.09.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.03.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2019 aus [1]. Diese Frist wurde mit Beschluss vom 21.02.2019 bis zum 01.03.2020 verlängert [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da weitere Daten zum Gesamtüberleben aus der in die Erstbewertung [3] eingeschlossenen Studie MONALEESA-2 erwartet wurden. Eine weitere Analyse zum Gesamtüberleben war laut Studienprotokoll nach 300 aufgetretenen Todesfällen geplant. Für die erneute Nutzenbewertung von Ribociclib nach Fristablauf sollten im Dossier aktuelle Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie MONALEESA-2, insbesondere zum Gesamtüberleben, vorgelegt werden.

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.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 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.

## **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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [4]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.03.2020 übermittelt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 05.09.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Im Rahmen dieses Verfahrens wurde der Beschluss des G-BA bis zum 01.03.2020 befristet.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als initiale endokrinbasierte Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib wird die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen wird. Zum Vergleich der Kombination von Ribociclib mit anderen Aromatasehemmern mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor.

Die Studie MONALEESA-2 ist bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt, der pU legt mit dem aktuellen Dossier Daten zu einem weiteren Datenschnitt vor.

In die Studie MONALEESA-2 wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) < 2 aufweisen und durften zuvor keine systemische Krebstherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Insgesamt wurden 668 Patientinnen in die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen und auf Ribociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol randomisiert. Die Behandlung in den Therapiearmen entspricht weitgehend den Fachinformationen von Ribociclib und Letrozol.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Tod oder Abbruch aus jedwedem anderen Grund. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgebehandlung beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse***

Für die Studie MONALEESA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs gemäß Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad 3–4, Neutropenie (CTCAE-Grad 3–4) und die weiteren spezifischen UEs besteht aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben regelhaft maximal ein Hinweis, für alle weiteren Endpunkte können regelhaft maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird jedoch

aufgrund der Größe des beobachteten Effektes die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft.

### ***Mortalität – Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

### ***Morbidität – Symptomatik, erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23***

#### *Dyspnoe*

Für die Symptomskala Dyspnoe zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Dyspnoe bei Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ribociclib + Letrozol. Für Patientinnen  $< 65$  Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Alle anderen Symptomskalen*

Bei allen anderen Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome sowie Armsymptome) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität – Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23***

#### *Zukunftsperspektive*

Für die Funktionsskala Zukunftsperspektive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

### *Alle anderen Skalen*

Für alle anderen Funktionsskalen sowie die Skala globaler Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen – SUEs*

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

### *Nebenwirkungen – Abbruch wegen UEs*

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

### *Nebenwirkungen – 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 + Letrozol. Aufgrund der Größe des beobachteten Effektes ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

### *Nebenwirkungen – spezifische UEs*

*Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten Neutropenien) sowie Untersuchungen*

Für die spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) sowie Untersuchungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

*Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen; UEs: Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Bei den spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie den spezifischen UEs (unabhängig vom Schweregrad) Augenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für 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 in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte von Ribociclib in Kombination mit Letrozol. Die Vorteile ergeben sich in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) und bei der Funktionsskala Zukunftsperspektive der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, dabei insbesondere in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie für die Subgruppe der Patientinnen  $\geq 65$  Jahre in der Symptomskala Dyspnoe der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie MONALEESA-2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als initiale endokrinbasierte Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ribociclib (Stand zum 14.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Ribociclib (letzte Suche am 04.12.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ribociclib (letzte Suche am 02.12.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ribociclib (letzte Suche am 12.03.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU führte seine Informationsbeschaffung für alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Dadurch identifizierte er 1 relevante Studie, in der Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol verglichen wird.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereinträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
MONA-LEESA-2	ja	ja	nein	nein <sup>c</sup>	ja [5-7]	ja [8-15]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. Aufgrund der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer wird die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol direkt verglichen wird. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. Zum Vergleich der Kombination von Ribociclib mit anderen Aromatasehemmern gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor.

Die Studie MONALEESA-2 ist bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt [14,15], der pU legt mit dem aktuellen Dossier Daten zu einem weiteren Datenschnitt vor.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MONA- LEESA-2	RCT, doppel- blind, parallel	postmenopausale Frauen mit HR- positivem <sup>b</sup> , HER2- negativem <sup>c</sup> lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene antineoplastische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung	Ribociclib + Letrozol (N = 334) Placebo + Letrozol (N = 334) <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: bis zu 21 Tage</li> <li>▪ Behandlung: bis zur Krankheits- progression, Tod, inakzeptablen Toxizität oder Studienabbruch aus jedwedem anderen Grund</li> <li>▪ Beobachtung: endpunktspezifisch<sup>e</sup> maximal bis zum Tod, Widerruf der Ein- willigungserklärung, Loss to Follow-up, Studienabbruch durch Sponsor oder finale Überlebenszeitanalyse</li> </ul>	<p>223 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Libanon, Niederlande, Norwegen, Österreich, Republik Korea, Russische Föderation, Singapur, Südafrika, Spanien, Schweden, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>12/2013–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interimsanalyse: nach 243 PFS-Ereignissen (29.01.2016)</li> <li>2. Interimsanalyse: nach 100 Todesfällen (02.01.2017 bzw. 04.01.2017)</li> <li>3. Interimsanalyse: nach 300 Todesfällen (08.05.2019)</li> </ol> <p>Ausstehende Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ finale Analyse nach Eintreten von 400 Todesfällen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primär: PFS</li> <li>▪ sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</li> </ul>
<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. histologische und / oder zytologische Bestätigung des positiven ER- und / oder PR-Status</p> <p>c. Definiert als negativer In-situ-Hybridisierungstest oder einem IHC-Status von 0, 1+ oder 2+. Bei einem IHC von 2+ war ein negatives FISH-, CISH- oder SISH-Ergebnis erforderlich.</p> <p>d. In diesem Studienarm erhielten 4 Patientinnen keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>CISH: Chromosome in situ Hybridization; ER: Östrogenrezeptor; FISH: Fluorescent in situ Hybridization; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunohistochemie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SISH: Silver-enhanced in situ Hybridization; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Intervention	Vergleich
MONA-LEESA-2	Ribociclib 600 mg/Tag, oral, Tag 1–21 in einem 28-Tage-Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag  Dosisanpassungen: Ribociclib / Placebo: Reduktion (auf 400 mg/Tag oder 200 mg/Tag), Unterbrechung oder Abbruch bei Toxizität zulässig Letrozol: keine Anpassung erlaubt	Placebo oral, Tag 1–21 in einem 28-Tage-Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag
	<p><b>Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nicht erlaubt: CDK4/6-Inhibitoren, systemische antineoplastische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium</li> <li>▪ folgende Vortherapien sollten 1–4 Wochen vor Beginn der Studientherapie abgeschlossen sein: (neo-)adjuvante antineoplastische Therapie<sup>a</sup>, Strahlentherapie<sup>b</sup>, starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5, Substrate von CYP3A4/5 mit einer geringen therapeutischen Breite, Medikamente mit bekanntem Risiko für eine QT-Verlängerung oder das Auslösen einer Torsade de Pointes, pflanzliche Mittel, systemische Kortikosteroide<sup>c</sup></li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <p>erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bisphosphonate und Denosumab zur Behandlung von Osteoporose und zur Prävention von skelettbezogenen Ereignissen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen (als chronische Begleitbehandlung zur Prävention von Knochenmetastasen nicht erlaubt)</li> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines)</li> <li>▪ palliative Radiotherapie zur Linderung von Knochenschmerzen (ausgenommen Zielläsionen)<sup>b</sup></li> <li>▪ systemische Kortikosteroide<sup>c, d</sup></li> </ul> <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5</li> <li>▪ Substrate von CYP3A4/5 mit einer geringen therapeutischen Breite</li> <li>▪ Medikamente mit einem bekannten Risiko für eine QT-Verlängerung</li> <li>▪ andere Studienmedikation und andere antineoplastische Therapien</li> <li>▪ pflanzliche Mittel (außer Vitamine)</li> </ul>	
<p>a. Bei einer Vorbehandlung mit Letrozol oder Anastrozol länger als 14 Tage musste das krankheitsfreie Intervall vom Abbruch der Therapie bis zur Randomisierung mindestens 12 Monate betragen.</p> <p>b. Eine Bestrahlung von <math>\geq 25</math> % des Knochenmarks ist nicht erlaubt.</p> <p>c. Erlaubt sind Einzeldosen topischer Applikation, inhalativer Anwendung, Augentropfen und lokale Injektionen.</p> <p>d. Erlaubt als Kurzzeittherapie (&lt; 5 Tage) mit einer täglichen Gesamtdosis, die maximal der antiinflammatorischen Potenz von 4 mg Dexamethason entspricht.</p> <p>ASCO: American Society of Clinical Oncology; CDK: cyclinabhängige Kinase; CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie MONALEESA-2 ist eine doppelblinde RCT, in der Ribociclib in Kombination mit Letrozol mit Placebo + Letrozol direkt verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) < 2 aufweisen und durften zuvor

keine systemische antineoplastische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Endokrinbasierte Therapien im (neo-)adjuvanten Setting waren erlaubt. Insgesamt wurden 668 Patientinnen in die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte in einem Verhältnis von 1:1, stratifiziert nach Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).

Die Behandlung in den Therapiearmen entspricht weitgehend den Fachinformationen von Ribociclib und Letrozol [16,17]. Für Ribociclib bestehen Abweichungen von der Fachinformation bezüglich des Umgangs mit Toxizitäten. Im Falle von in der Fachinformation nicht explizit erwähnten Toxizitäten (d. h. andere als Neutropenie oder Erhöhung von Alanin- und / oder Aspartat-Aminotransferase oder QT-Verlängerungen) wird in der Studie MONALEESA-2 ab einem Schweregrad 2 gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) die Gabe von Ribociclib beziehungsweise Placebo unterbrochen bis eine Besserung auf höchstens CTCAE-Grad 1 eintritt. In der Fachinformation von Ribociclib ist eine Unterbrechung von Ribociclib erst ab dem CTCAE-Grad 3 vorgesehen. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen diese abweichende Vorgehensweise umgesetzt wurde. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevante Auswirkungen auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag hat. Für Letrozol sind in der Studie MONALEESA-2 entsprechend der Fachinformation zu Letrozol keine Dosisanpassungen vorgesehen. Abgebrochen werden darf Letrozol in der Studie nur zusammen mit Ribociclib beziehungsweise mit Placebo.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Tod oder Abbruch aus jedwedem anderen Grund. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgebehandlung beginnen. Ein Behandlungswechsel von der Vergleichsintervention Placebo auf die Prüfindervention Ribociclib war jedoch nicht erlaubt. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts hatten 234 (70,1 %) der Patientinnen des Ribociclib + Letrozol-Arms und 272 (81,4 %) des Placebo + Letrozol-Arms eine Folgetherapie erhalten. Eine Darstellung der häufigsten antineoplastischen Folgetherapien findet sich in Anhang C, Tabelle 26.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

### **Datenschnitte**

Die Studie MONALEESA-2 ist noch nicht abgeschlossen, bisher liegen Auswertungen zu 3 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (29.01.2016): geplante Interimsanalyse nach 211 PFS-Ereignissen, 1. Interimsanalyse für Gesamtüberleben
- 2. Datenschnitt (02.01.2017 bzw. 04.01.2017): geplante 2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben nach 100 Todesfällen bzw. Addendum mit Ergebnissen zu Morbidität, Lebensqualität und UEs
- 3. Datenschnitt (08.05.2019): geplante 3. Interimsanalyse für Gesamtüberleben nach 300 Todesfällen

Die finale Analyse der Studie MONALEESA-2 ist geplant nach Eintreten von 400 Todesfällen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen Ergebnisse für den 3. Datenschnitt zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese Ergebnisse werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>MONALEESA-2</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	▪ nach Abbruch der Behandlung bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up, Studienabbruch durch Sponsor oder finale Überlebenszeitanalyse <sup>a</sup>
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up ▪ bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	▪ 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
a. geplant nach circa 400 Todesfällen	
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Nur das Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben.

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

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Ribociclib + Letrozol N <sup>a</sup> = 334	Placebo + Letrozol N <sup>a</sup> = 334
<b>MONALEESA-2</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (11)	62 (11)
Region, n (%)		
Asien	35 (10,5)	33 (9,9)
Europa	150 (44,9)	146 (43,7)
Lateinamerika	7 (2,1)	7 (2,1)
Nordamerika	108 (32,3)	121 (36,2)
andere	34 (10,2)	27 (8,1)
ECOG-PS, n (%)		
0	205 (61,4)	202 (60,5)
1	129 (38,6)	132 (39,5)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
III	1 (0,3)	3 (0,9)
IV	333 (99,7)	331 (99,1)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
de novo	114 (34,1)	113 (33,8)
non de novo	220 (65,9)	221 (66,2)
≤ 12 Monate	4 (1,2)	10 (3,0)
> 12 bis ≤ 24 Monate	14 (4,2)	15 (4,5)
> 24 Monate	202 (60,5)	195 (58,4)
unbekannt	0 (0)	1 (0,3)
Art der letzten Behandlung, n (%)		
Chemotherapie	7 (2,1)	10 (3,0)
endokrine Therapie	129 (38,6)	134 (40,1)
Radiotherapie	75 (22,5)	64 (19,2)
Operation (nicht Biopsie)	57 (17,1)	62 (18,6)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Ribociclib + Letrozol</b> <b>N<sup>a</sup> = 334</b>	<b>Placebo + Letrozol</b> <b>N<sup>a</sup> = 334</b>
Setting der letzten Behandlung, n (%)		
adjuvant	136 (40,7)	135 (40,4)
neoadjuvant	1 (0,3)	2 (0,6)
palliativ	45 (13,5)	45 (13,5)
Prävention	2 (0,6)	5 (1,5)
andere	21 (6,3)	18 (5,4)
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Brust	8 (2,4)	11 (3,3)
Knochenmark	0 (0)	2 (0,6)
Knochen	246 (73,7)	244 (73,1)
nur Knochen	69 (20,7)	78 (23,4)
viszeral	197 (59,0)	196 (58,7)
Leber	59 (17,7)	73 (21,9)
Lunge	153 (45,8)	150 (44,9)
andere	22 (6,6)	18 (5,4)
Haut	15 (4,5)	10 (3,0)
Lymphknoten	133 (39,8)	123 (36,8)
andere	20 (6,0)	10 (3,0)
keine	2 (0,6)	1 (0,3)
Therapieabbruch <sup>b</sup> , n (%)	274 (82,0 <sup>c</sup> )	299 <sup>d</sup> (89,5 <sup>c</sup> )
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Abbruch der gesamten Studienmedikation; Datenschnitt 08.05.2019; Es sind im Ribociclib + Letrozol-Arm 5 Todesfälle, im Placebo + Letrozol-Arm 1 Todesfall enthalten.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. ohne 4 Patientinnen, die die Studienmedikation nicht antraten; Hauptgrund für einen Therapieabbruch war eine radiologische Krankheitsprogression (Intervention: 66 %; Kontrolle: 83 %)</p> <p>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</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen sind zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen waren zum Studieneintritt im Mittel etwa 60 Jahre alt und wurden überwiegend der Region Europa und Nordamerika zugeordnet. In jedem Studienarm wiesen etwa 60 % einen ECOG-PS von 0, der übrige Teil einen ECOG-PS von 1 auf. Mehr als 99 % der Studienpopulation befand sich zum Studieneintritt in Stadium IV, d. h. wies Fernmetastasen auf. Die Krankheitsgeschichte sowie die Lokalisation der Metastasen sind über den Stratifizierungsfaktor Leber- und / oder Lungenmetastasen hinaus vergleichbar.

Tabelle 10 zeigt die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 334 <sup>a</sup>
<b>MONALEESA-2</b>		
Behandlungsdauer	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	19,4 [k. A.]	13,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	19,4 [k. A.]	13,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS <sup>b</sup> )	15,8 [k. A.]	12,9 [k. A.]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	21,2 [k. A.]	15,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. für Nebenwirkungen N = 330, diese Anzahl an Patientinnen hat mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten		
b. unklare Diskrepanz zwischen den Beobachtungsdauern bei gleicher Erhebung		
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Für die Behandlungsdauer liegen zum neuen Datenschnitt vom 08.05.2019 keine Angaben vor. Die Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen war jeweils im Ribociclib + Letrozol-Arm länger als im Placebo + Letrozol-Arm. Da diese Endpunkte bis Progression bzw. Behandlungsende erhoben wurden, ist davon auszugehen, dass auch die Behandlungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm länger war als im Placebo + Letrozol-Arm. Für die Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben liegen wie für die Behandlungsdauer keine Angaben vor.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
MONALEESA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die RCT MONALEESA-2 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass die Ergebnisse der Studie MONALEESA-2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Dies begründet er damit, dass der überwiegende Teil der Patientinnen in der Studie kaukasischer Abstammung sei und die Mehrzahl der Patientinnen in Europa oder Nordamerika behandelt wurden, das heißt in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitgehend vergleichbar seien. Außerdem gibt er an, dass sowohl das Alter als auch die Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegeln. Zudem argumentiert der pU, dass sich im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. Nordamerika behandelten Patientinnen sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse ergäben.

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

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
  - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions(EQ-5D)-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)
  - Abbruch wegen UEs
  - Neutropenie (PT, 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.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Abbruch wegen UEs	Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)	Weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
MONALEESA-2	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])</p> <p>b. keine verwertbaren Daten vorhanden</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>									

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird grundsätzlich als patientenrelevant angesehen. Der pU legt jedoch im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 7$  beziehungsweise  $\geq 10$  Punkte vor und verweist dabei auf die Arbeit von Pickard 2007 [18]. Die vom pU gewählten Responsekriterien sind nicht validiert und die Auswertungen folglich nicht verwertbar [19]. Eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse findet sich in Anhang D. Die für den Gesundheitszustand prädefinierte Analyse der Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analysen) liegt nicht vor.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	Abbruch wegen UEs	Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)	Weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
MONALEESA-2	N	N	H <sup>b, c</sup>	– <sup>c</sup>	H <sup>b, c</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	N <sup>d</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>
<p>a. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])</p> <p>b. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird mit niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4], Neutropenie [CTCAE-Grad 3–4] und die weiteren spezifischen UEs besteht aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch

der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Diese Einschätzung entspricht der des pU.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Die Tabellen mit den Ergebnissen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang B.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	334	n. e. [52,2; n. b.] 136 (40,7)	334	51,4 [47,2; 58,4] 167 (50,0)	0,78 [0,62; 0,98]; 0,034
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>d, e</sup>					
Fatigue	334	n. e. [48,76; n. b.] 92 (27,5)	334	55,1 [39,52; n. b.] 91 (27,2)	0,82 [0,61; 1,09]; 0,171
Übelkeit / Erbrechen	334	n. e. 15 (4,5)	334	n. e. 15 (4,5)	0,84 [0,41; 1,73]; 0,634
Schmerzen	334	n. e. 57 (17,1)	334	n. e. 64 (19,2)	0,72 [0,50; 1,03]; 0,068
Dyspnoe	334	n. e. 24 (7,2)	334	n. e. 12 (3,6)	1,73 [0,86; 3,48]; 0,120
Schlaflosigkeit	334	n. e. 28 (8,4)	334	n. e. 21 (6,3)	1,04 [0,58; 1,84]; 0,902
Appetitverlust	334	n. e. 17 (5,1)	334	n. e. 22 (6,6)	0,66 [0,35; 1,26]; 0,204
Obstipation	334	n. e. 13 (3,9)	334	n. e. 11 (3,3)	0,98 [0,43; 2,20]; 0,955
Diarrhö	334	n. e. 5 (1,5)	334	n. e. 5 (1,5)	0,92 [0,26; 3,16]; 0,889
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>d, e</sup>					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	334	32,0 [19,35; 41,66] 155 (46,4)	334	31,3 [19,42; 40,21] 129 (38,6)	1,14 [0,90; 1,44]; 0,292
Brustsymptome	334	n. e. 35 (10,5)	334	n. e. [55,20; n. b.] 27 (8,1)	1,07 [0,64; 1,77]; 0,804
Armsymptome	334	58,0 [n. b.] 34 (10,2)	334	n. e. [52,47; n. b.] 38 (11,4)	0,70 [0,44; 1,12]; 0,139
Belastung durch Haarausfall				keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>	
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS				keine verwertbaren Daten	

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>e, g</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	334	47,9 [39,33; 52,47] 112 (33,5)	334	46,9 [33,12; 55,49] 106 (31,7)	0,89 [0,68; 1,16]; 0,400
körperliche Funktion	334	52,7 [44,09; n. b.] 98 (29,3)	334	55,1 [41,43; n. b.] 81 (24,3)	1,00 [0,75; 1,35]; 0,986
Rollenfunktion	334	52,5 [46,92; n. b.] 102 (30,5)	334	40,1 [30,46; n. b.] 98 (29,3)	0,84 [0,63; 1,11]; 0,218
emotionale Funktion	334	52,7 [49,71; n. b.] 92 (27,5)	334	48,4 [39,13; n. b.] 95 (28,4)	0,76 [0,57; 1,02]; 0,069
kognitive Funktion	334	50,6 [38,67; 52,50] 116 (34,7)	334	41,5 [33,02; 49,71] 113 (33,8)	0,85 [0,66; 1,11]; 0,227
soziale Funktion	334	n. e. [50,04; n. b.] 88 (26,3)	334	56,1 [39,56; n. b.] 78 (23,4)	0,93 [0,68; 1,26]; 0,641
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>e, g</sup>					
Körperbild	334	58,2 [50,73; 58,22] 99 (29,6)	334	n. e. [49,68; n. b.] 74 (22,2)	1,23 [0,91; 1,67]; 0,179
sexuelle Funktion	334	n. e. 43 (12,9)	334	n. e. [55,20; n. b.] 54 (16,2)	0,68 [0,46; 1,02]; 0,059
sexueller Genuss			keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>		
Zukunftsperspektive	334	n. e. 55 (16,5)	334	n. e. [41,43; n. b.] 69 (20,7)	0,63 [0,44; 0,90]; 0,011
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	334	0,20 [0,13; 0,26] 331 (99,1)	330	0,38 [0,26; 0,46] 322 (97,6)	-
SUEs	334	n. e. [48,69.; n. b.] 100 (29,9)	330	n. e. [52,47; n. b.] 61 (18,5)	1,52 [1,11; 2,10]; 0,009
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	334	0,95 [n. b.] 295 (88,3)	330	27,63 [19,35; 37,55] 139 (42,1)	3,99 [3,25; 4,90]; < 0,001
Abbruch wegen UEs <sup>h</sup>	334	n. e. 66 (19,8)	330	n. e. 15 (4,5)	4,08 [2,33; 7,16]; < 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	334	3,14 [6,37; 20,73] 187 (56,0)	330	n. e. 11 (3,3)	23,58 [12,83; 43,34]; < 0,001
darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)	334	15,67 [7,82; 26,02] 173 (51,8)	330	n. e. 3 (0,9)	77,22 [24,65; 241,83]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	334	n. e. 49 (14,7)	330	n. e. 14 (4,2)	3,35 [1,85; 6,07]; < 0,001
Infektionen und parasitä- re Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	334	n. e. 29 (8,7)	330	n. e. 12 (3,6)	2,13 [1,08; 4,18]; 0,024
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	334	53,95 [27,53; n. b.] 136 (40,7)	330	n. e. 28 (8,5)	5,54 [3,69; 8,33]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	334	n. e. [40,84; n. b.] 105 (31,4)	330	n. e. 45 (13,6)	2,30 [1,62; 3,27]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes (SOC, UEs)	334	4,67 [3,71; 6,47] 217 (65,0)	330	42,64 [17,25; n. b.] 130 (39,4)	2,15 [1,73; 2,67]; < 0,001
<p>a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT</p> <p>c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT</p> <p>d. Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.</p> <p>e. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.</p> <p>f. Aufgrund des Nichtvorliegens von Haarausfall bzw. sexueller Aktivität zu Studienbeginn wird ein unbekannter Anteil, aber bis zu 80 % der Patientinnen, zu Monat 0 zensiert. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen, die erst im Verlauf der Behandlung Haarausfall entwickeln, bzw. sexuell aktiv werden, erfasst wird.</p> <p>g. Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.</p> <p>h. Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo oder der Kombination aus Ribociclib und Letrozol bzw. Placebo und Letrozol; eine alleinige Beendigung der Letrozol-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor (bzw. im Fall von Abbruch wegen UEs ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt), endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## Morbidität

### *Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23*

Endpunkte der Symptomatik wurden in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte betrachtet.

### *Dyspnoe*

Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Dyspnoe bei Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ribociclib + Letrozol. Für Patientinnen  $< 65$  Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben über den EORTC QLQ-C30 insgesamt keinen Zusatznutzen ableitet.

### *Belastung durch Haarausfall*

Für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen zum selben Ergebnis kommt.

### *Alle anderen Symptomskalen*

Bei allen anderen Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 sowie die 3 Skalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome und Armsymptome des EORTC QLQ-BR23) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen ebenfalls keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte betrachtet.

#### *Zukunftsperspektive*

Für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser zwar ebenfalls einen Zusatznutzen ableitet, aber für diese Skala trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit annimmt.

#### *Sexueller Genuss*

Für die Funktionsskala sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Auswertungen zum selben Ergebnis kommt.

#### *Alle anderen Skalen*

Bei allen anderen Skalen (dem globalen Gesundheitszustand und den 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 Körperbild und sexuelle Funktion) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

***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 + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Aufgrund der Größe des beobachteten Effektes und des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf (siehe Abbildung 23) ergibt sich für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser zwar auch einen größeren Schaden ableitet, dies jedoch mit einer niedrigen Aussagesicherheit.

***Spezifische UEs***

*Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten Neutropenien) sowie Untersuchungen*

Für die spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) sowie Untersuchungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte und des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf (siehe Abbildung 25, Abbildung 26 und Abbildung 29) ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

*Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen; UEs: Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Bei den spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie den spezifischen UEs (unabhängig vom Schweregrad) Augenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, da andere spezifische UEs betrachtet.

#### 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre,  $\geq$  65 Jahre)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU zieht für keinen Endpunkt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen in den jeweiligen Subgruppen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>						
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis Verschlechterung <sup>d, e</sup>						
Dyspnoe						
Alter						
< 65 Jahre	184	n. e. 9 (4,9)	189	n. e. 9 (4,8)	0,85 [0,34; 2,17]	0,719
≥ 65 Jahre	150	n. e. 15 (10,0)	145	n. e. 3 (2,1)	4,64 [1,34; 16,06]	0,008
Gesamt					Interaktion:	0,030 <sup>f</sup>
<p>a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT</p> <p>c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT</p> <p>d. Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.</p> <p>e. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.</p> <p>f. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

## Morbidity

### EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

#### Dyspnoe

Für die Symptomskala Dyspnoe liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ribociclib + Letrozol. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben über den EORTC QLQ-C30 insgesamt keinen Zusatznutzen ableitet.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

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.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und 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 diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### ***Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 [Symptomskalen])***

In dem Dossier liegen keine Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) vor. Daher wird der Endpunkt Dyspnoe der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung für Dyspnoe zu einer Endpunktkategorie vor.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus der Erstbewertung [14] hervor, dass es sich bei den UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zum Datenschnitt vom 02.01.2017 bei 70 % (n = 39) im Ribociclib + Letrozol-Arm und 62 % (n = 8) im Placebo + Letrozol-Arm um UEs des Schweregrads CTCAE 3–4 handelt. Für den neuen Datenschnitt zum 08.05.2019 liegen keine Angaben zum Anteil an SUEs bzw. schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) an den aufgetretenen Ereignissen des Endpunkts Abbruch wegen UEs vor. Da allerdings selbst bei unveränderter Anzahl schwerer UEs (CTCAE-Grad 3–4) in beiden Behandlungsarmen gegenüber dem vorangehenden Datenschnitt immer noch über die Hälfte aller insgesamt zum aktuellen Datenschnitt aufgetretenen Ereignisse schwer war (Ribociclib +

Letrozol: mindestens 59 %; Placebo + Letrozol: mindestens 53 %), wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zu einer Endpunktkategorie vor.

***Spezifische UEs (Augenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)***

Die aufgetretenen Ereignisse der spezifischen UEs Augenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend / nicht schwer. Die Endpunkte werden deshalb der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung der für die vorliegende Bewertung herangezogenen spezifischen UEs zu einer Endpunktkategorie vor, da er andere spezifische UEs in seiner Bewertung betrachtet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 51,4 HR: 0,78 [0,62; 0,98] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Morbidität</b>		
<b>Symptomatik</b>		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Fatigue	n. e. vs. 55,1 HR: 0,82 [0,61; 1,09] p = 0,171	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,41; 1,73] p = 0,634	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	n. e. vs. n. e. HR: 0,72 [0,50; 1,03] p = 0,068	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe		
Alter < 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,34; 2,17] p = 0,719	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 4,64 [1,34; 16,06] HR: 0,22 [0,06; 0,75] <sup>c</sup> p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> ≤ 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit	n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,58; 1,84] p = 0,902	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,35; 1,26] p = 0,204	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,43; 2,20] p = 0,955	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,26; 3,16] p = 0,889	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b>		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	32,0 vs. 31,3 HR: 1,14 [0,90; 1,44] p = 0,292	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Brustsymptome	n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,64; 1,77] p = 0,804	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Armsymptome	58,0 vs. n. e. HR: 0,70 [0,44; 1,12] p = 0,139	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten	
<b>Gesundheitszustand</b>		
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b>		
globaler Gesundheitsstatus	47,9 vs. 46,9 HR: 0,89 [0,68; 1,16] p = 0,400	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	52,7 vs. 55,1 HR: 1,00 [0,75; 1,35] p = 0,986	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	52,5 vs. 40,1 HR: 0,84 [0,63; 1,11] p = 0,218	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	52,7 vs. 48,4 HR: 0,76 [0,57; 1,02] p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	50,6 vs. 41,5 HR: 0,85 [0,66; 1,11] p = 0,227	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	n. e. vs. 56,1 HR: 0,93 [0,68; 1,26] p = 0,641	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Körperbild	58,2 vs. n. e. HR: 1,23 [0,91; 1,67] p = 0,179	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,46; 1,02] p = 0,059	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten	
Zukunftsperspektive	n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,44; 0,90] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,52 [1,11; 2,10] HR: 0,66 [0,48; 0,90] <sup>c</sup> p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	0,95 vs. 27,63 HR: 3,99 [3,25; 4,90] HR: 0,25 [0,20; 0,31] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ , Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>	n. e. vs. n. e. HR: 4,08 [2,33; 7,16] HR: 0,25 [0,14; 0,43] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ , Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	3,14 vs. n. e. HR: 23,58 [12,83; 43,34] HR: 0,04 [0,02; 0,08] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ , Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)	15,67 vs. n. e. HR: 77,22 [24,65; 241,83] HR: 0,01 [0,00; 0,04] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR: 3,35 [1,85; 6,07] HR: 0,30 [0,16; 0,54] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR: 2,13 [1,08; 4,18] HR: 0,47 [0,24; 0,93] <sup>c</sup> p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	53,95 vs. n. e. HR: 5,54 [3,69; 8,33] HR: 0,18 [0,12; 0,27] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,30 [1,62; 3,27] HR: 0,43 [0,30; 0,62] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	4,67 vs. 42,64 HR: 2,15 [1,73; 2,67] HR: 0,47 [0,37; 0,58] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo oder der Kombination aus Ribociclib und Letrozol bzw. Placebo und Letrozol; 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-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Zukunftsperspektive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ spezifische UEs (CTCAE-Grad 3–4): - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien), sowie Untersuchungen: jeweils Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ spezifische UEs: ▫ Augenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Dyspnoe: ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte von Ribociclib in Kombination mit Letrozol. Die Vorteile ergeben sich in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) und bei der Funktionsskala Zukunftsperspektive der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, dabei insbesondere in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie für die Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahre in der Symptomskala Dyspnoe der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Zudem liegt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Funktionsskala Zukunftsperspektive vor.

Bestimmend für die Ableitung des Schadens sind aufgrund der Größe und Aussagesicherheit die Effekte in den schweren UEs mit CTCAE-Grad 3–4. Bei diesen Ereignissen handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, und hier insbesondere schwere Neutropenien. Allerdings zeigt sich der höhere Schaden nicht nur bei den schweren Neutropenien, sondern auch bei schweren Infektionen (Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes). Hinzu kommt, dass sich der höhere Schaden in allen 3 übergeordneten UE-Endpunkten zeigt, also neben den Gesamtraten der schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) auch bei den Gesamtraten der SUEs und der Abbrüche wegen UEs. Diese negativen Effekte werden auch nicht durch die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität infrage gestellt, da unter anderem die unterschiedlichen Operationalisierungen (mindestens 1 Ereignis vs. dauerhafte Verschlechterung) einen solchen Rückschluss nicht zulassen.

In der Gesamtschau steht damit ein Hinweis auf 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 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie MONALEESA-2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ableitet.

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

### **3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 er korrekt gemäß der Fachinformation von Ribociclib [16] sowie dem für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Anwendungsgebiet, für das der G-BA zunächst am 16.03.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2019 aussprach [1] und mit Beschluss vom 21.02.2019 die Befristung bis zum 01.03.2020 verlängerte [2]. Dementsprechend gibt der pU an, dass sich seine Nutzenbewertung auf die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bezieht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach alternativen initialen Therapieoptionen, welche die Prognose von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs verbessern können. Dem pU zufolge sind die zentralen therapeutischen Anliegen dabei 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 schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

###### **Schritt 1) Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland**

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 31.07.2019 für das Jahr 2016 eine Inzidenz von 68 948 [21] und eine 5-Jahres-Prävalenz von 313 514 [22] Patientinnen mit Brustkrebs.

Der pU setzt für die untere Grenze die Inzidenz und für die obere Grenze die Summe aus der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz an.

## **Schritt 2) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium**

Der pU schätzt sowohl die Anteile der Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befinden, als auch die Anteile der Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das jeweilige Stadium übergehen. Zur Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebses zieht der pU die Stadien IIIC bzw. IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) heran.

Für alle Anteilswerte in diesem Schritt liefert der pU sowohl untere als auch obere Grenzen. Da der pU für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen ausschließlich die oberen Grenzen heranzieht, wird im Folgenden nur das Vorgehen des pU zu den oberen Grenzen dargestellt.

### ***Neuerkrankungen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs***

Die Anteilswerte ermittelt der pU, indem er die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium IIIC bzw. IV ins Verhältnis zu den Patientinnen mit bekanntem Stadium setzt.

Für neu Erkrankte im Stadium IIIC entnimmt der pU dem Krebsregister Baden-Württemberg [23] für das Jahr 2009 einen Anteilswert von 3,6 %.

Für neu Erkrankte im Stadium IV entnimmt der pU dem Krebsregister Hamburg [24] für die Jahre 2016 und 2017 einen Anteilswert von 10,3 %.

### ***Übergang ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium im Krankheitsverlauf***

Für den Anteil der Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IIIC übergehen, verweist der pU auf Daten des Tumorregisters München (TRM) [25] sowie auf die deutsche S3-Leitlinie [26]. Auf Basis dieser Quellen schätzt der pU einen Anteilswert von 3 % für Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IIIC übergehen.

Für den Anteil der Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IV übergehen, verweist der pU auf zusätzliche Daten des TRM [27]. Laut pU geben Auswertungen des TRM für die Diagnosejahre 1998 bis 2016 an, dass es bei 21,1 % der Patientinnen ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 15 Jahren zu einer Metastasierung gekommen ist.

### ***Summe der Anteilswerte und Anwendung auf die in Schritt 1 geschätzte Spanne***

Der pU bildet die Summe der oben angegebenen Anteilswerte. Das Ergebnis (38 %) wendet er auf die im vorigen Schritt geschätzte Spanne an. Der pU schätzt somit eine Anzahl von 26 212 bis 145 400 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Deutschland.

**Schritt 3) von Schritt 2 diejenigen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs**

Der pU zieht hierzu 2 Quellen heran.

Einer Analyse des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) [28] entnimmt der pU, dass von 1395 palliativ behandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zwischen den Jahren 2007 und 2015 im TMK registriert wurden und deren Rezeptorstatus bekannt war, 754 (54,1 %) einen HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs aufwiesen.

Einen weiteren Anteilswert von 68,3 % ermittelt der pU auf Basis von Daten des TRM [29] für 50 030 Patientinnen der Diagnosejahre 1998 bis 2016 mit bekanntem Rezeptorstatus.

Der pU bildet den Mittelwert beider Anteilswerte. Das Ergebnis (61,2 %) wendet er auf die im vorigen Schritt geschätzte Spanne an. Der pU schätzt somit eine Anzahl von 16 037 bis 88 959 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Deutschland.

**Schritt 4) von Schritt 3 diejenigen Patientinnen in der Postmenopause**

Zunächst nimmt der pU auf Basis von 2 Quellen [30,31] näherungsweise ein Alter von 50 Jahren für den Eintritt der Menopause an. Anschließend veranschlagt der pU den Anteil der mindestens 50 Jahre alten Patientinnen (82,8 %) an allen inzidenten Patientinnen mit Brustkrebs. Diesen Anteilswert hatte der pU bereits im Dossier zum vorigen Verfahren veranschlagt [32]. Als Quelle ist dort eine Datenbankabfrage (Zugriffsdatum 09.04.2018) beim ZfKD [33,34] angegeben; der Anteilswert bezieht sich auf die Daten des Jahres 2014.

Zusätzlich ermittelt der pU den Anteil der Frauen, die sich operationsbedingt vorzeitig in der Postmenopause befinden. Hierzu leitet er aus einer Umfrage des RKI im Rahmen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland [35] einen Anteilswert von 2,4 % ab.

Der pU bildet die Summe der Anteilswerte für alters- und operationsbedingte Postmenopause. Das Ergebnis (85,2 %) wendet er auf die im vorigen Schritt geschätzte Spanne an. Der pU schätzt somit eine Anzahl von 13 669 bis 75 823 postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Deutschland.

**Schritt 5) von Schritt 4 diejenigen Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten**

Der pU entnimmt der im Schritt 3 genannten Auswertung des TMK [28] einen Anteil von 52 % mit endokriner Therapie in der Erstlinie. Dieser Anteil bezieht sich auf diejenigen von Onkologinnen und Onkologen palliativ behandelten Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die ihre endokrine Erstlinientherapie in den Jahren 2013 bis 2015 begannen.

Der pU wendet diesen Anteilswert auf die im vorigen Schritt geschätzte Spanne an. Er schätzt somit eine Anzahl von 7108 bis 39 428 postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Deutschland, die eine initiale endokrine Therapie erhalten.

### **Schritt 6) von Schritt 5 diejenigen Patientinnen in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von ca. 87,7 % schätzt der pU eine Anzahl von 6231 bis 34 566 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Vergleich zur vom G-BA im Beschluss zu Palbociclib angegebenen Spanne (7180 bis 34 790 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [36]) liegt die vom pU angegebene Spanne in einer vergleichbaren Größenordnung.

Es ist zu beachten, dass die vom pU angegebene Spanne aufgrund methodischer Schwächen und der unzureichenden Datenlage mit Unsicherheit behaftet ist. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

### ***Zu Schritt 2)***

*Unsicherheit zu Anteilen im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium bei inzidenten Patientinnen: Verzerrungspotenzial sowie hohe Anteile mit unbekanntem UICC-Stadium*

Der vom pU veranschlagte Anteil der Patientinnen im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose ist unsicher: In der zugrunde liegenden Quelle [23], die sich auf das Jahr 2009 bezieht, wird auf ein erhebliches Verzerrungspotenzial hingewiesen, da unter anderem die Brustkrebszentren zum Auswertungszeitpunkt noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Außerdem lagen für 19,6 % der eingegangenen Meldungen keine Angaben zum UICC-Stadium vor. Ebenso lagen bei dem vom pU veranschlagten Anteil der Patientinnen im Stadium IV zum Zeitpunkt der Diagnose laut zugrunde liegender Quelle [24] für 23,6 % der Patientinnen keine Angaben zum UICC-Stadium vor.

*Überschätzung: Anwendung eines zu hohen Anteils mit Übergang ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium*

Der pU wendet für den Übergang ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium Anteilswerte für prävalente Patientinnen an, deren Basis inzidente Patientinnen darstellen. Dies führt für die obere Grenze aus folgenden Gründen zu einer Überschätzung:

- Ein fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Stadium ist mit einer eher ungünstigeren Prognose verbunden, wodurch sich voraussichtlich geringere Anteilswerte für in diesen Stadien noch lebende prävalente Patientinnen ergeben.
- Die Anwendung der über 15 Jahre kumulierten Inzidenz von Metastasen auf prävalente Patientinnen führt tendenziell zu einer Überschätzung, da dadurch auch Patientinnen mit

einer Metastasierung erfasst werden, für die aufgrund der ungünstigen Prognose unklar ist, ob sie im aktuellen Jahr noch leben.

Darüber hinaus wendet der pU auch auf Patientinnen, die bereits über Anteilswerte der Neuerkrankungen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Brustkrebs gezählt wurden, Progressionsanteile an, die zu Doppelzählungen führen und somit zur Überschätzung beitragen.

Ferner trägt zur Überschätzung bei, dass der pU zwar für alle zu diesem Schritt gehörenden Anteile auch niedrigere Werte identifiziert, er jedoch lediglich die höchsten von ihm identifizierten Anteilswerte zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen veranschlagt.

### **Zu Schritt 3)**

*Unsicherheit zu Anteilen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs: unklare Repräsentativität bzw. vorliegende Populationsunterschiede*

Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert auf Basis des TMK [28] für die Gesamtheit der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in der GKV repräsentativ ist.

Auch ist unklar, inwieweit der Anteilswert aus der Auswertung des TRM [29] auf Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs übertragbar ist, da sich der Anteilswert auf neu erkrankte Patientinnen mit Brustkrebs unabhängig vom Stadium bezieht. Der pU weist selbst darauf hin, dass der Rezeptorstatus einen wichtigen Prognosefaktor darstellt.

### **Zu Schritt 4)**

*Unsicherheit zum Anteil der Patientinnen in der Postmenopause: unklare Übertragbarkeit*

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen in der Postmenopause setzt der pU für sie ein mittleres Alter von 50 Jahren an. Es ist zu beachten, dass die von ihm zitierten Quellen [30,31] auf ein etwas höheres Alter für den Eintritt der Menopause bei Frauen allgemein hinweisen. Außerdem ist dem Dossier zu entnehmen, 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. Andererseits liegt eine Unsicherheit vor, da sich der vom pU veranschlagte Anteilswert auf lediglich neu erkrankte Patientinnen (unabhängig von Stadium und Rezeptorstatus) bezieht.

### **Zu Schritt 5)**

*Unsicherheit zum Anteil der Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten: unklare Übertragbarkeit*

Es ist unklar, inwieweit der vom pU für die initiale endokrine Therapie veranschlagte Anteilswert, der sich auf die Erstlinie bezieht, übertragbar ist auf die initiale endokrine Therapie unabhängig von der Therapielinie. Dies betrifft beispielsweise Patientinnen, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bisher ausschließlich chemotherapeutisch behandelt wurden und bei denen die initiale endokrine Therapie in der 2. oder einer späteren Therapielinie

erfolgt. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit der Anteilswert, der sich auf Patientinnen unabhängig vom Menopausenstatus bezieht, auf Patientinnen in der Postmenopause übertragbar ist.

### **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 weist außerdem auf eine kontinuierlich leicht gesunkene Mortalitätsrate in der letzten Dekade hin.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

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

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

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Zu Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [16,17,37-40]. Der pU geht für alle dargestellten Therapieoptionen von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Ribociclib rundet der pU die Anzahl von 273,75 Behandlungstagen pro Jahr auf 273 ab.

Für Fulvestrant trifft die vom pU berechnete Anzahl von 13 Behandlungstagen pro Jahr auf das 1. Jahr zu. Je Folgejahr beträgt die Behandlungsdauer 12 Tage [39].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [16,17,37-40].

Für Fulvestrant trifft der vom pU veranschlagte Jahresdurchschnittsverbrauch von 6500 mg pro Patientin auf das 1. Jahr zu. Je Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 6000 mg pro Patientin wegen der dann niedrigeren Anzahl der Behandlungstage (siehe Abschnitt 3.2.1).

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ribociclib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2020 wieder.

Für Fulvestrant legt der pU den wirtschaftlichsten Preis für die größte verfügbare Packung (6 Fertigspritzen) und nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße (2 Fertigspritzen) zugrunde.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Ribociclib und Exemestan veranschlagt der pU Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die lediglich im 1. Jahr notwendig bzw. in Erwägung zu ziehen sind [16,38]. Für Folgejahre sind sie somit nicht zu veranschlagen.

Für Tamoxifen sind in der Fachinformation [40] die Operationalisierung und / oder Häufigkeit zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen nicht konkretisiert. Der pU setzt dafür Gebührenordnungspositionen an und geht von einer Häufigkeit von 1-mal im Quartal aus. Zusätzlich veranschlagt der pU Kosten für die quantitative Bestimmung von Triglyceriden. Der Fachinformation [40] ist nicht zu entnehmen, dass es sich dabei um eine in jedem Fall notwendige Leistung handelt.

Für Anastrozol, Letrozol und Fulvestrant veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [17,37,39] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und für Ribociclib, Exemestan und Tamoxifen außerdem Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 30 001 € bis 30 208 €. Diese Angaben sind – trotz der Veranschlagung von teilweise nicht notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.2.4) – in der Größenordnung plausibel.

Für Anastrozol und Letrozol sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin plausibel.

Für Tamoxifen sind bei den vom pU angesetzten Gebührenordnungspositionen und Häufigkeiten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen und trotz der Veranschlagung einer nicht in jedem Fall notwendigen Leistung (siehe Abschnitt 3.2.4) die von ihm angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin in der Größenordnung plausibel.

Für Fulvestrant stellen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin für das 1. Behandlungsjahr eine Überschätzung dar, da wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 3.2.3). Zusätzlich ergeben sich je Folgejahr durch eine geringere Anzahl von Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) niedrigere Arzneimittelkosten.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt nahezu alle Kontraindikationen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer, wobei der pU insbesondere das Vorliegen unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankungen oder Elektrolytabweichungen [16] nicht aufführt. Außerdem gibt der pU an, dass eine Behandlung mit Ribociclib bei Patientinnen mit einer nach der Methode von Fridericia korrigierten QT-Intervall-Zeit von unter 450 Millisekunden nicht begonnen werden sollte. Der Fachinformation ist allerdings zu entnehmen, dass eine Behandlung ausschließlich bei diesen Patientinnen begonnen werden sollte. Die vom pU angeführten Kontraindikationen betrachtet er als ausgesprochen selten.

Der pU gibt an, dass der Anteil der Frauen, die initial mit Cyclin-dependent-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie (Aromatasehemmer oder Fulvestrant) behandelt werden, 64 % im Jahr 2018 betrug. Der pU geht davon aus, dass vor allem die unspezifische Chemotherapie weiter an Bedeutung verlieren wird und die endokrine Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibitoren die endokrine Monotherapie ersetzen und sich als neuer Therapiestandard etablieren wird.

Laut pU können die Entwicklung der Versorgungsanteile der CDK4/6-Inhibitoren sowie deren zukünftige Veränderungen und damit der Jahrestherapiekosten derzeit nicht abschließend eingeschätzt werden.

Der pU liefert keine Angaben zu Raten an Therapieabbrüchen.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet, insbesondere zu Anteilen

- im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium bei inzidenten Patientinnen,
- mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs,
- in der Postmenopause und
- der Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten.

Zusätzlich stellt der vom pU angenommene Anteil mit Übergang ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium vermutlich eine Überschätzung dar.

Im Vergleich zur vom G-BA im Beschluss zu Palbociclib [36] angegebenen Spanne liegt die vom pU angegebene Spanne in einer vergleichbaren Größenordnung.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und für Ribociclib, Exemestan und Tamoxifen außerdem Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) sowie alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Fulvestrant – sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin (in der Größenordnung) plausibel. Sie stellen für Fulvestrant für das 1. Behandlungsjahr eine Überschätzung dar, da wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Zusätzlich ergeben sich je Folgejahr niedrigere Arzneimittelkosten wegen einer geringeren Anzahl von Behandlungstagen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ribociclib wird zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrinbasierte Therapie angewendet.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie MONALEESA-2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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 20: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	6231–34 566	Die Angabe ist aufgrund methodischer Schwächen und der unzureichenden Datelage mit Unsicherheit behaftet.  Im Vergleich zur vom G-BA im Beschluss zu Palbociclib [36] angegebenen Spanne liegt die vom pU angegebene Spanne in einer vergleichbaren Größenordnung.
<p>a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: 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 in Kombination mit 1 der folgenden Aromatasehemmer	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	29 771,11 <sup>b</sup>	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
Anastrozol		+ 246,74 <sup>c</sup>	
Letrozol		+ 230,32 <sup>c</sup>	
Exemestan		+ 436,65 <sup>b</sup>	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Anastrozol	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	246,74 <sup>c</sup>	Die Angaben sind plausibel.
Letrozol		230,32 <sup>c</sup>	
Tamoxifen <sup>d</sup>		83,32–123,48 <sup>b</sup>	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
Fulvestrant <sup>e</sup>		9697,13 <sup>c</sup>	Die Angabe stellt für das 1. Behandlungsjahr eine Überschätzung dar, da wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Zusätzlich ergeben sich je Folgejahr niedrigere Arzneimittelkosten wegen einer geringeren Anzahl von Behandlungstagen.
<p>a. Angaben des pU  b. Die Angaben bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.  c. Die Angaben bestehen aus Arzneimittelkosten.  d. wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind; außerhalb der adjuvanten Therapie ausschließlich für das metastasierende Mammakarzinom zugelassen [40]  e. in der Monotherapie ausschließlich für das östrogenrezeptorpositive Mammakarzinom zugelassen [39]  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;  HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 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<sup>®</sup> sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.*

*Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich oral 600 mg (3 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.*

*Kisqali® sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer oder mit 500 mg Fulvestrant angewendet werden.*

*Wenn Kisqali® in Kombination mit einem Aromatasehemmer angewendet wird, sollte der Aromatasehemmer kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen werden. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des Aromatasehemmers zu entnehmen.*

*Bei Anwendung von Kisqali® in Kombination mit Fulvestrant wird Fulvestrant an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich intramuskulär verabreicht. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Fulvestrant zu entnehmen.*

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

*Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer 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 mit Kisqali® sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali® sollten Leberfunktionstests (LFTs) durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen erneut LFTs durchgeführt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichungen des Grades  $\geq 2$  wird eine häufigere Kontrolle empfohlen.*

*Vor Beginn der Behandlung mit Kisqali® sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali® sollte nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Nach Behandlungsbeginn sollte etwa am Tag 14 des ersten Zyklus erneut ein EKG durchgeführt werden, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich. Bei Auftreten einer QTcF-Verlängerung während der Behandlung werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.*

*Vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und danach, falls klinisch erforderlich sollte eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphor und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor Beginn der Behandlung mit Kisqali® korrigiert werden.*

*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; mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, darunter frischer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien; mit Elektrolytabweichungen.*

*Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A-Hemmern sollte vermieden werden.*

*Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Stattdessen ist die Anwendung eines Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial einer CYP3A4-Hemmung zu erwägen. Wenn Patientinnen neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten müssen, sollte die Kisqali®-Dosis auf 400 mg einmal täglich verringert werden. Bei Patientinnen, deren Dosis auf 400 mg Ribociclib pro Tag reduziert wurde und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis weiter auf 200 mg reduziert werden.*

*Bei Patientinnen, deren Dosis auf 200 mg Ribociclib pro Tag reduziert wurde und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Behandlung mit Kisqali® unterbrochen werden.*

*Im Rahmen einer Auswertung der Sicherheitsdatenbank von Novartis wurde ein Fall von toxischer epidermalen Nekrolyse (TEN) identifiziert, bei dem ein Zusammenhang mit der Ribociclib-Behandlung möglich bzw. wahrscheinlich ist. Aufgrund dessen werden die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation von Kisqali® aktualisiert und befinden sich derzeit in behördlicher Überprüfung.“*

## 5 Literatur

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

1. 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; Ribociclib [online]. 16.03.2018 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3253/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-307\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3253/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ribociclib [online]. 21.02.2019 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3685/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-307\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3685/2019-02-21_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_BAnz.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-06 [online]. 11.04.2019 [Zugriff: 24.04.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 752). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-06\\_Ribociclib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-06_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
4. 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]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
5. Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of LEE011 in postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-2) (MONALEESA-2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.03.2020 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958021>.
6. Novartis Pharma Services. A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 30.03.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003084-61](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003084-61).
7. Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of LEE011 in postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-2) (MONALEESA-2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.03.2020 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01958021>.

8. Yardley DA, Hart L, Favret A, Blau S, Diab S, Richards D et al. Efficacy and safety of ribociclib with letrozole in US patients enrolled in the MONALEESA-2 study. *Clin Breast Cancer* 2019; 19: 268-277.e1.
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(7): 1541-1547.
10. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167: 659-669.
11. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168: 127-134.
12. Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil-Gil M, Beck TJ et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 169: 469-479.
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(18): 1738-1748.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-45 [online]. 13.12.2017 [Zugriff: 27.04.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 567). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-45\\_Ribociclib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-45_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom): Addendum zum Auftrag A17-45; Auftrag A18-07 [online]. 07.02.2018 [Zugriff: 27.04.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 595). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-07\\_Ribociclib\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-45\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-07_Ribociclib_Addendum-zum-Auftrag-A17-45_V1-0.pdf).
16. Novartis Pharma. Kisqali 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Biomo Pharma. Letrozol-biomo 2,5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 09.2019 [Zugriff: 06.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.

18. 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.
19. 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](https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
20. 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](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
21. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland, gesamt [online]. 2019 [Zugriff: 09.01.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Brustdrüse (C50), Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen [online]. [Zugriff: 09.01.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
23. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2009 [online]. [Zugriff: 24.02.2020]. URL: [https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user\\_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2009.pdf](https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf).
24. Hamburgisches Krebsregister. Jahresbericht 2018 [online]. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: [https://www.hamburg.de/contentblob/10723818/449d4b157dabffaa53a94bfc37d25db2/data/kl\\_inische-krebsregistrierung-jahresbericht-2018.pdf](https://www.hamburg.de/contentblob/10723818/449d4b157dabffaa53a94bfc37d25db2/data/kl_inische-krebsregistrierung-jahresbericht-2018.pdf).
25. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen); Lokoregionäres Rezidiv Teil II [online]. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_05\\_20190613\\_rezi2.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_05_20190613_rezi2.pdf).
26. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.2 [online]. 2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.2/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf).
27. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. [Zugriff: 24.02.2020]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf).

28. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke 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.
29. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen); Krankheitsbild [online]. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_02\\_20190613\\_krank.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20190613_krank.pdf).
30. Eberle C. Gynäkologische Endokrinologie. In: Gätje R (Ed). *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2015.
31. Krüssel JS. Klimakterium und Postmenopause [online]. [Zugriff: 24.02.2020]. URL: [https://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Fuer-Patienten-und-Besucher/Kliniken-Zentren-Institute/Kliniken/Klinik\\_fuer\\_Frauenheilkunde\\_und\\_Geburtshilfe/Unsere%20Zentren/unikid/unsere\\_angebote/Standard/vorlesung\\_klimakterium\\_und\\_postmenopause.pdf](https://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Fuer-Patienten-und-Besucher/Kliniken-Zentren-Institute/Kliniken/Klinik_fuer_Frauenheilkunde_und_Geburtshilfe/Unsere%20Zentren/unikid/unsere_angebote/Standard/vorlesung_klimakterium_und_postmenopause.pdf).
32. Novartis Pharma. Ribociclib (Kisqali): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 B; Kombinationstherapie mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant und Gonadotropin releasing hormone zur Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit HRpositivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 11.01.2019 [Zugriff: 27.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2864/2019-01-11\\_Modul3B\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2864/2019-01-11_Modul3B_Ribociclib.pdf).
33. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen [online]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
34. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland, gesamt [online]. 2018. URL: <http://www.krebsdaten.de>.
35. Prütz F, Knopf H, Lippe E, Scheidt-Nave C, Starker A, Fuchs J. Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 716-722.
36. 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](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf).
37. Biomo Pharma. Anastrozol-biomo 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 07.2015 [Zugriff: 06.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.

38. Hexal. Exemestan HEXAL 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 09.2015 [Zugriff: 06.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.

39. Hexal. Fulvestrant HEXAL: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 01.2018 [Zugriff: 09.03.2020]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.

40. Heumann Pharma. Tamoxifen 20 Heumann: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 09.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven**

**Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse der Gesamtpopulation (MONALEESA-2, Datenschnitt 08.05.2019)**

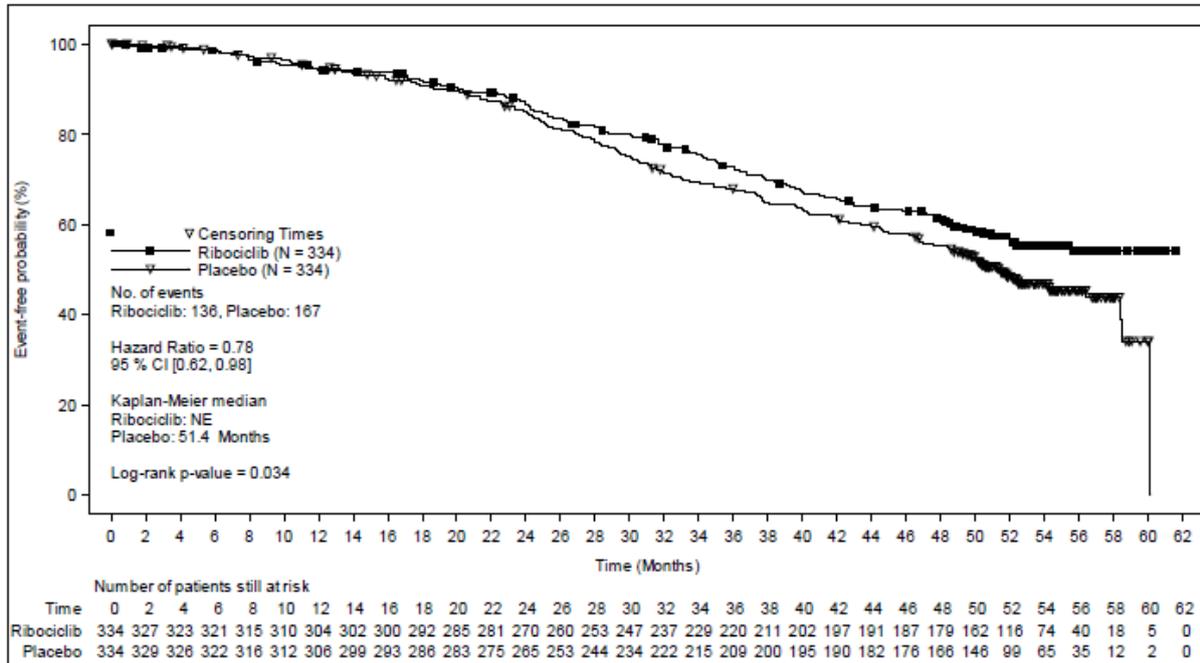


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben

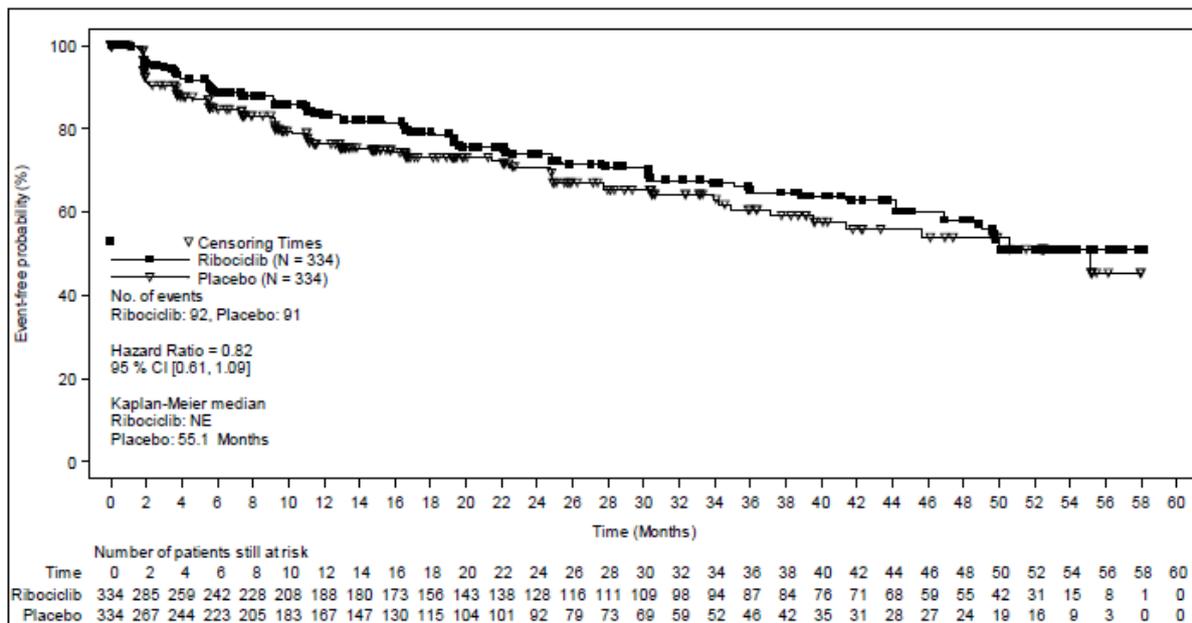


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

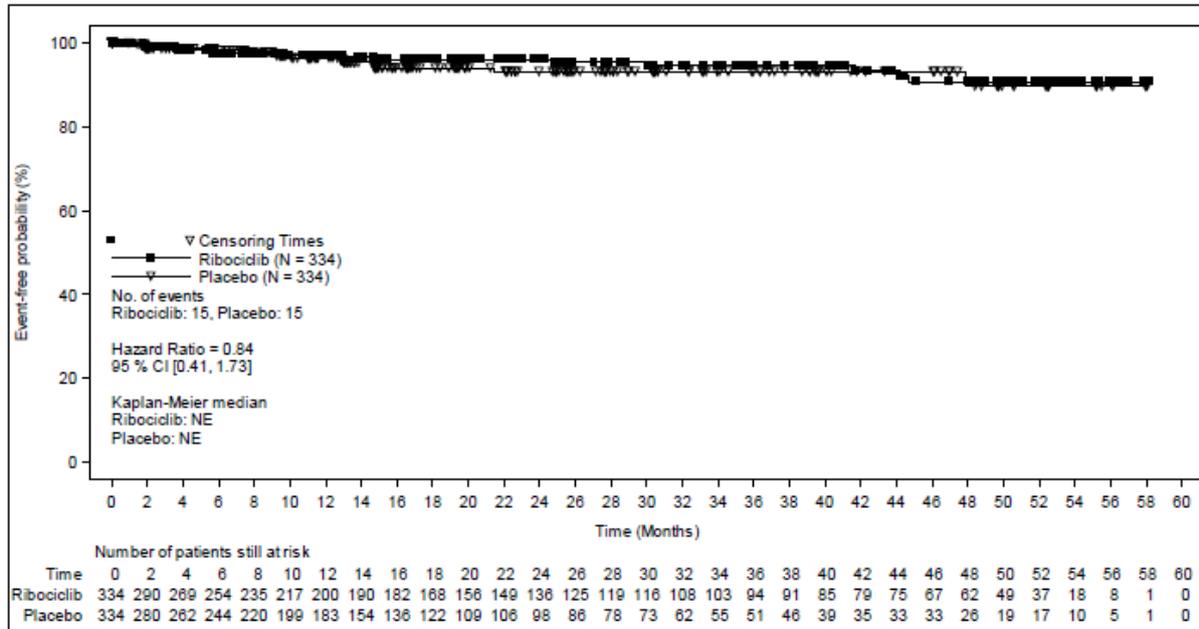


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

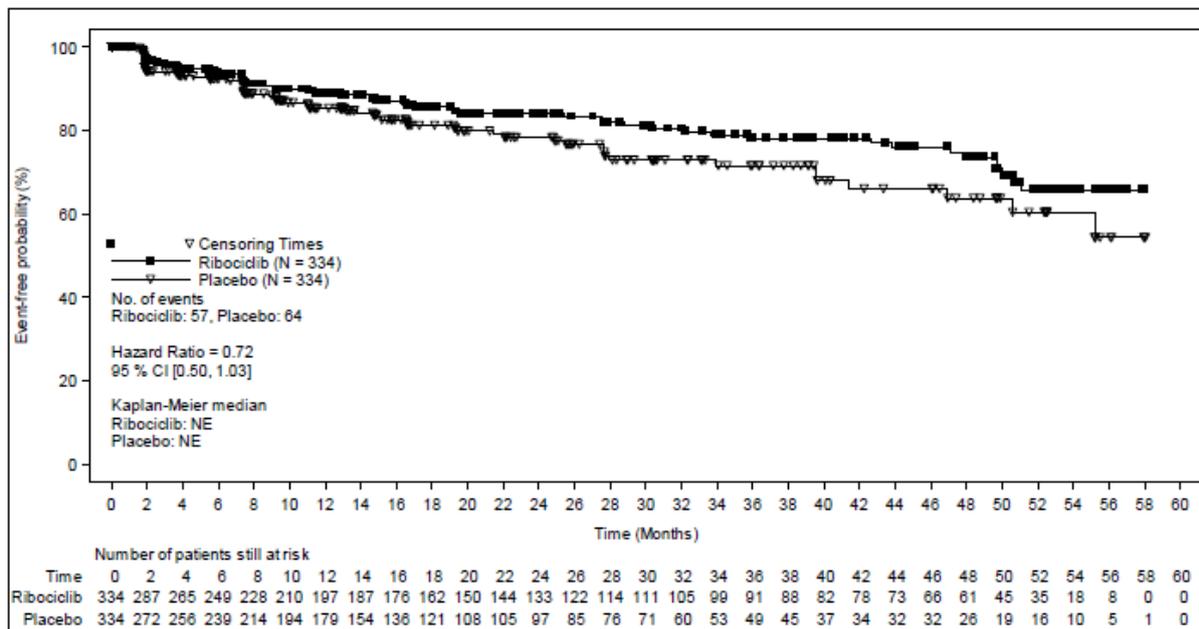


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

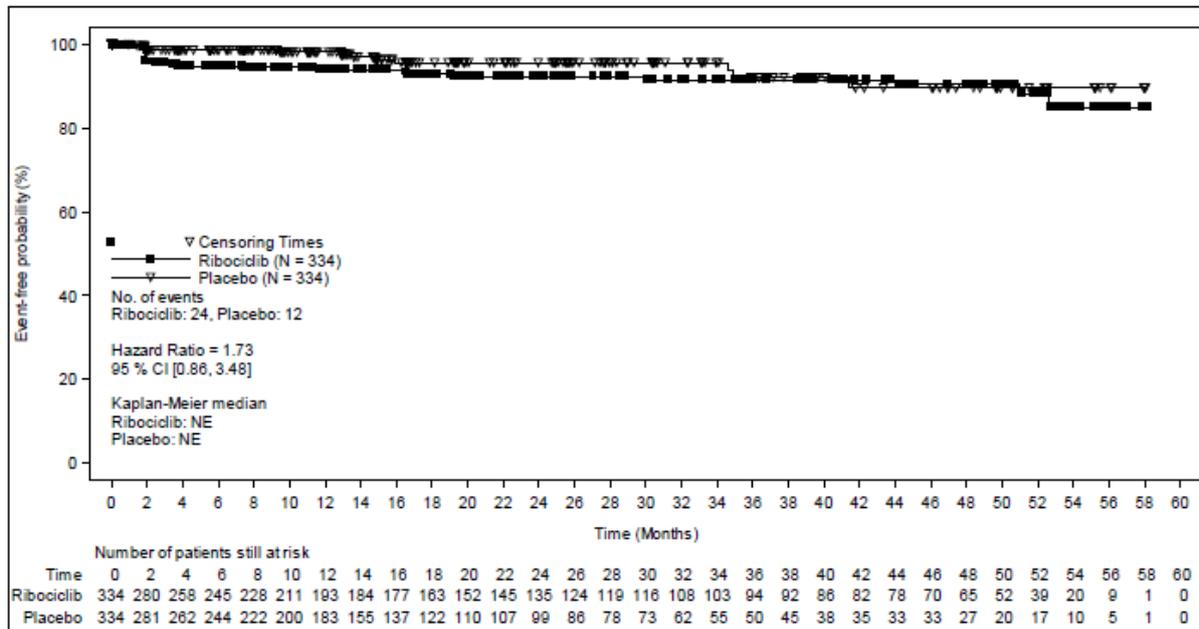


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

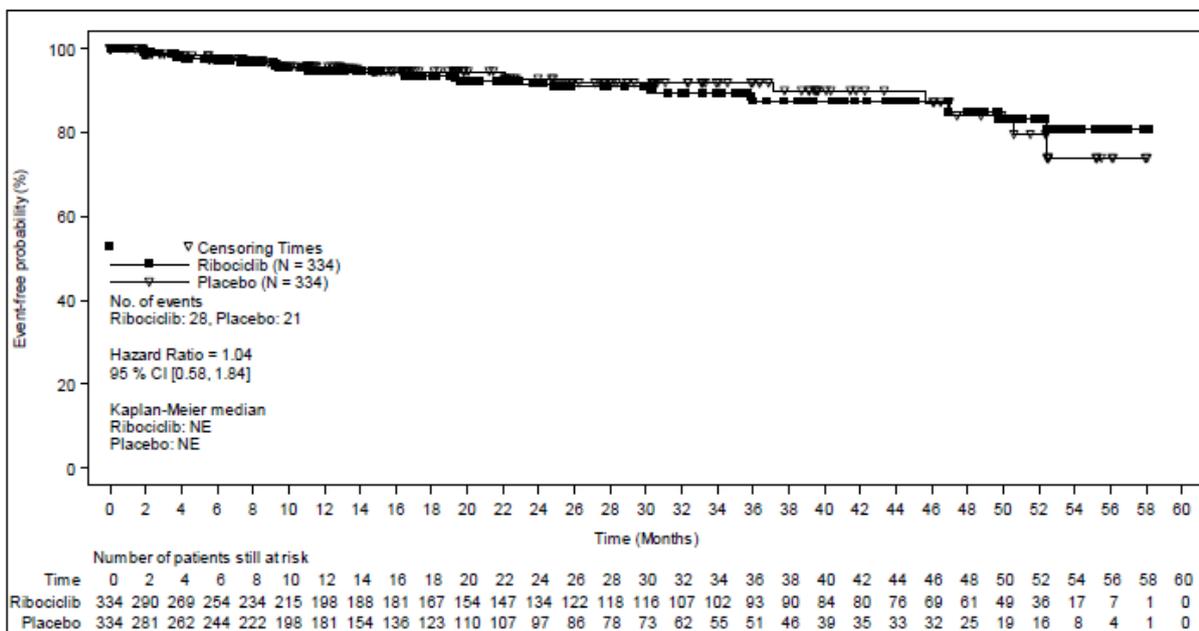


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

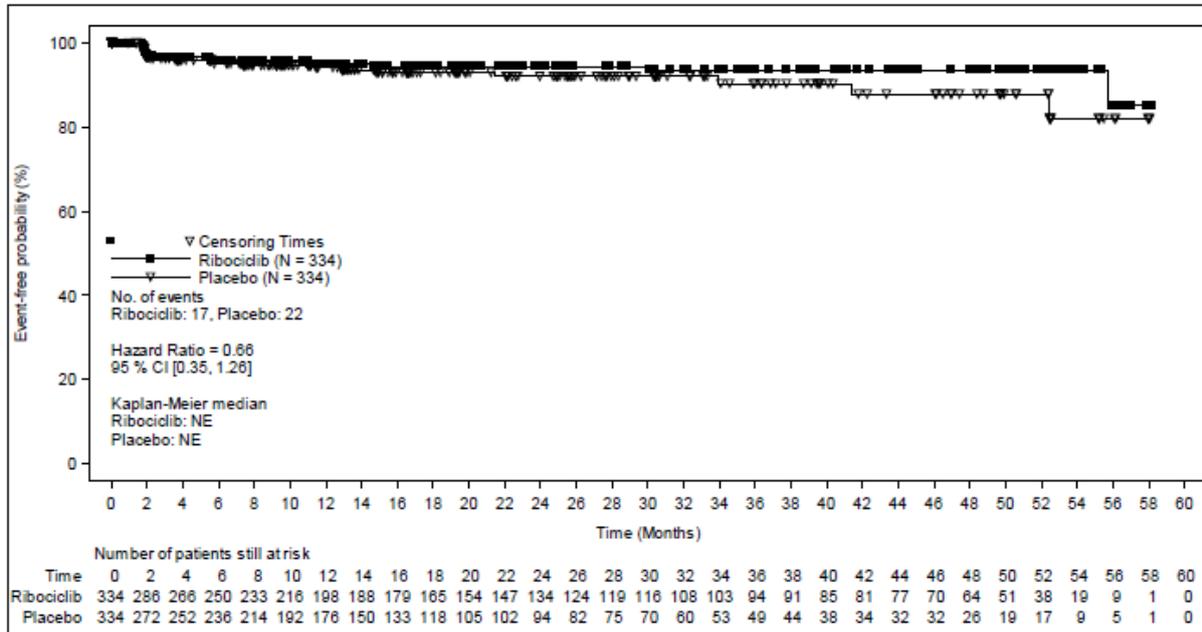


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

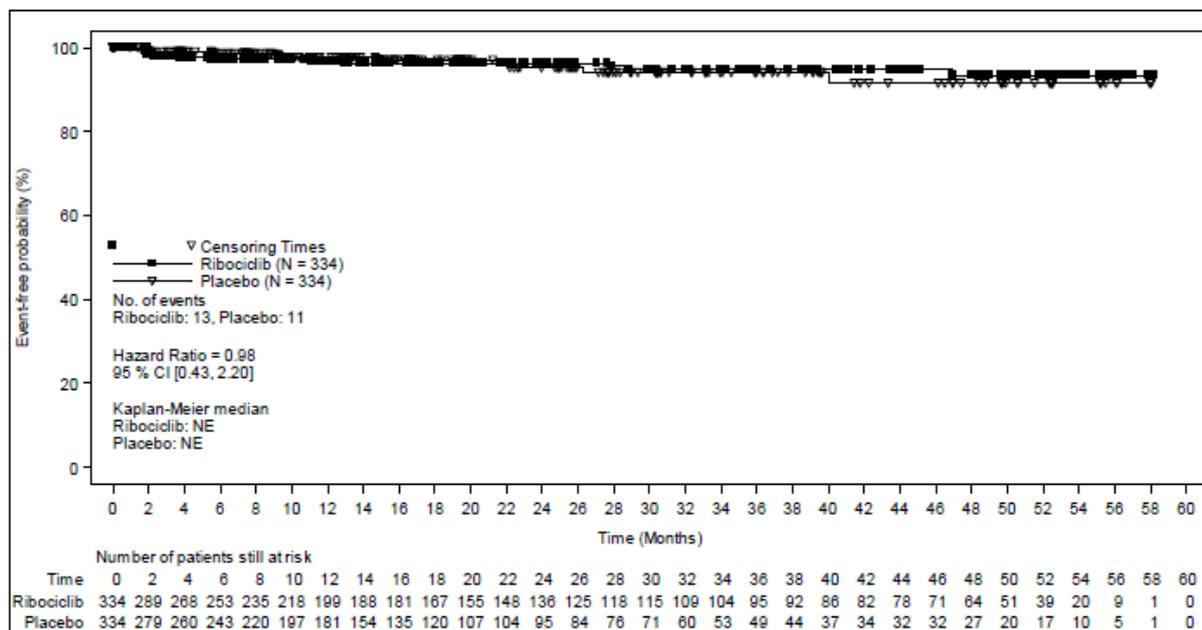


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

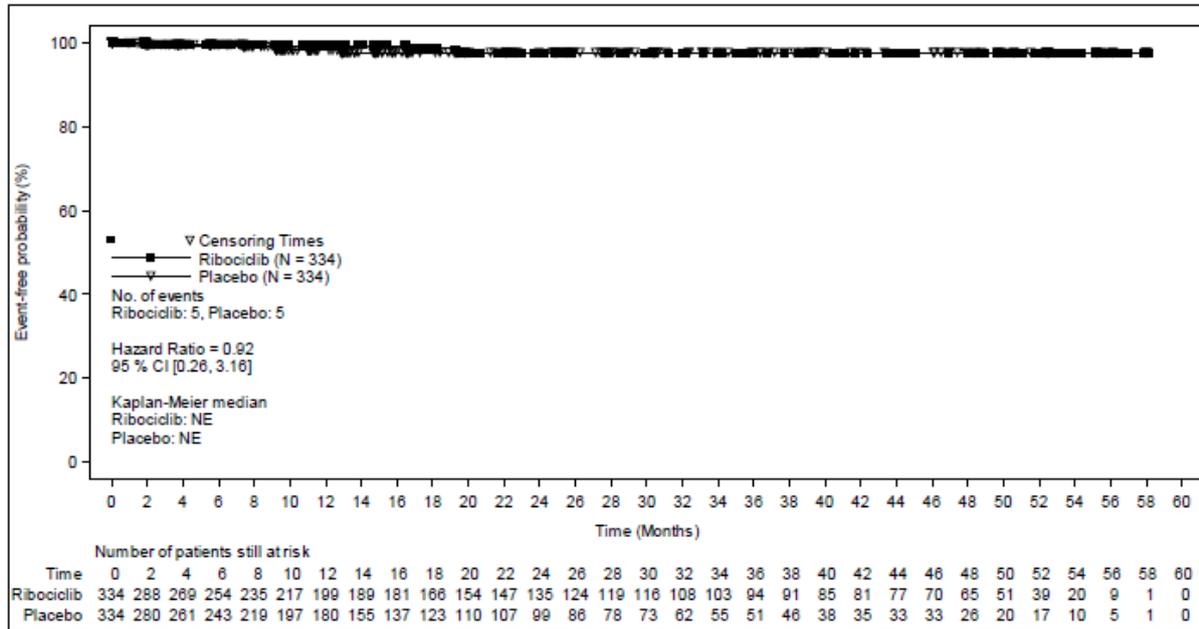


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

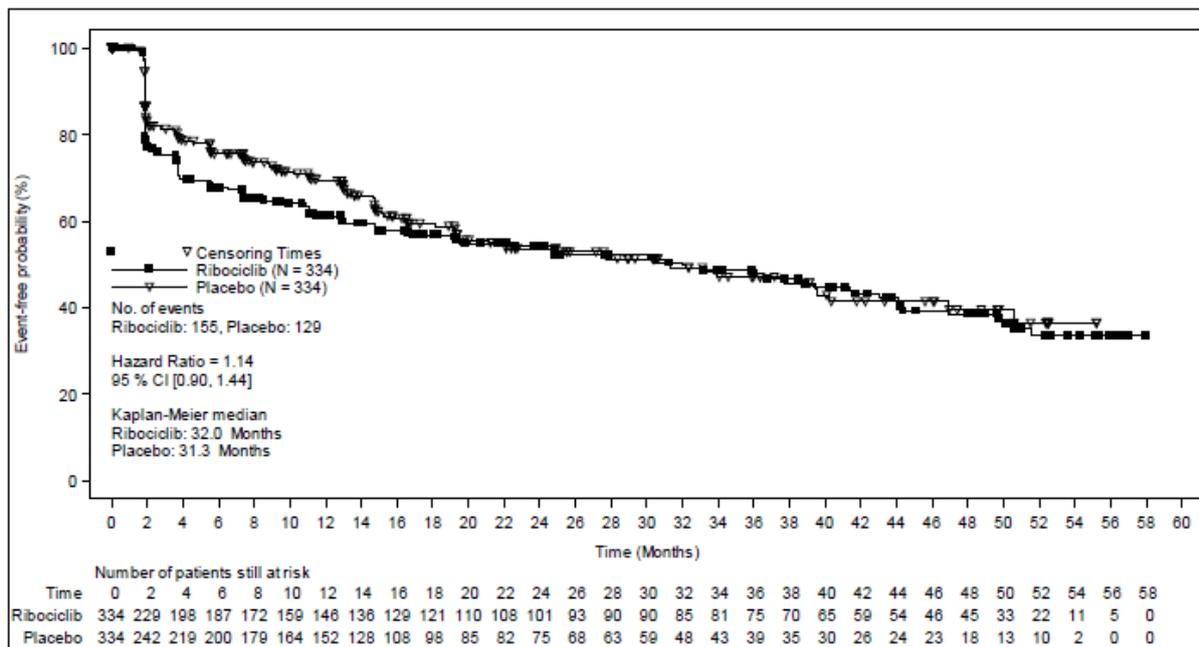


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

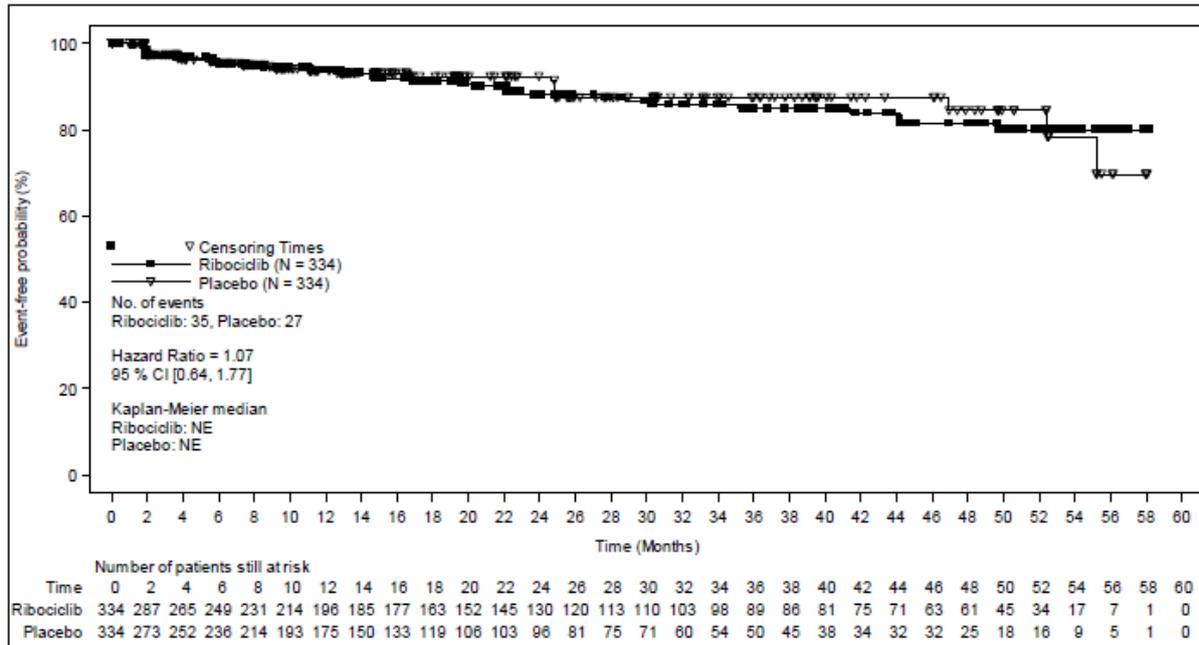


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

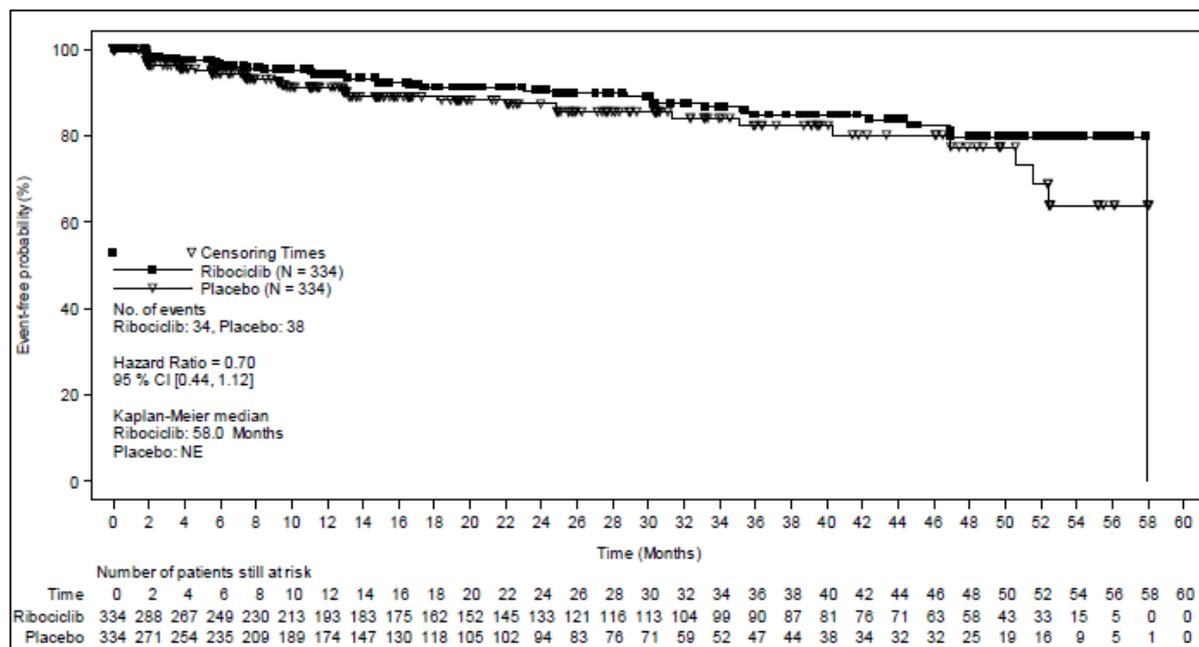


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

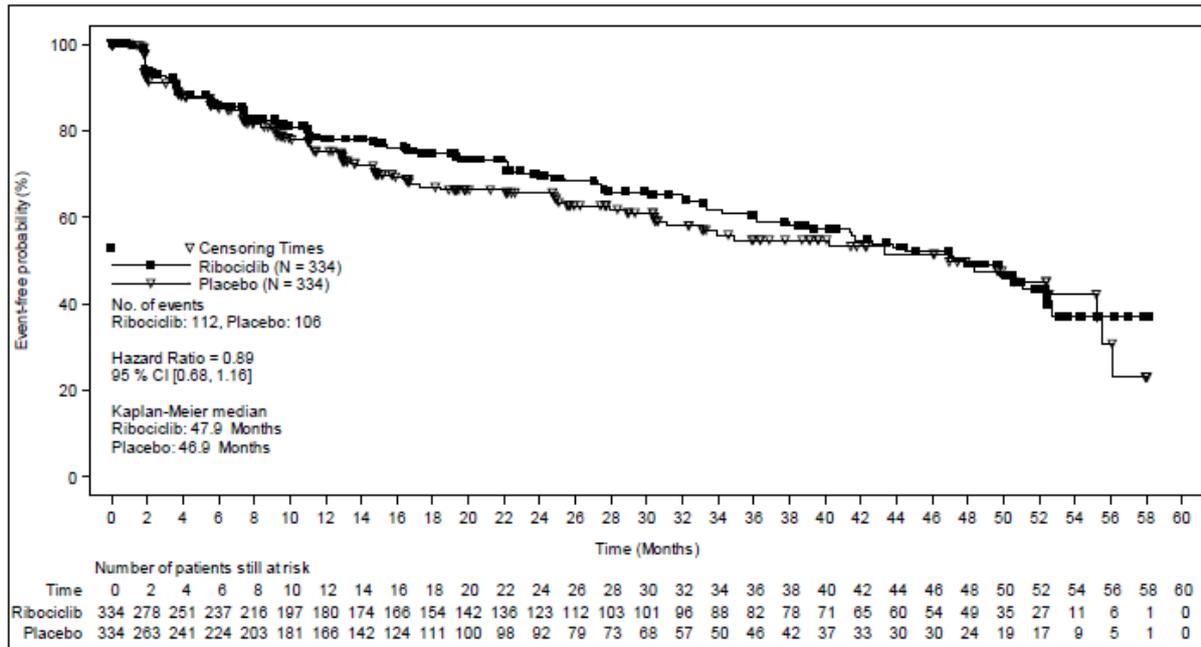


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

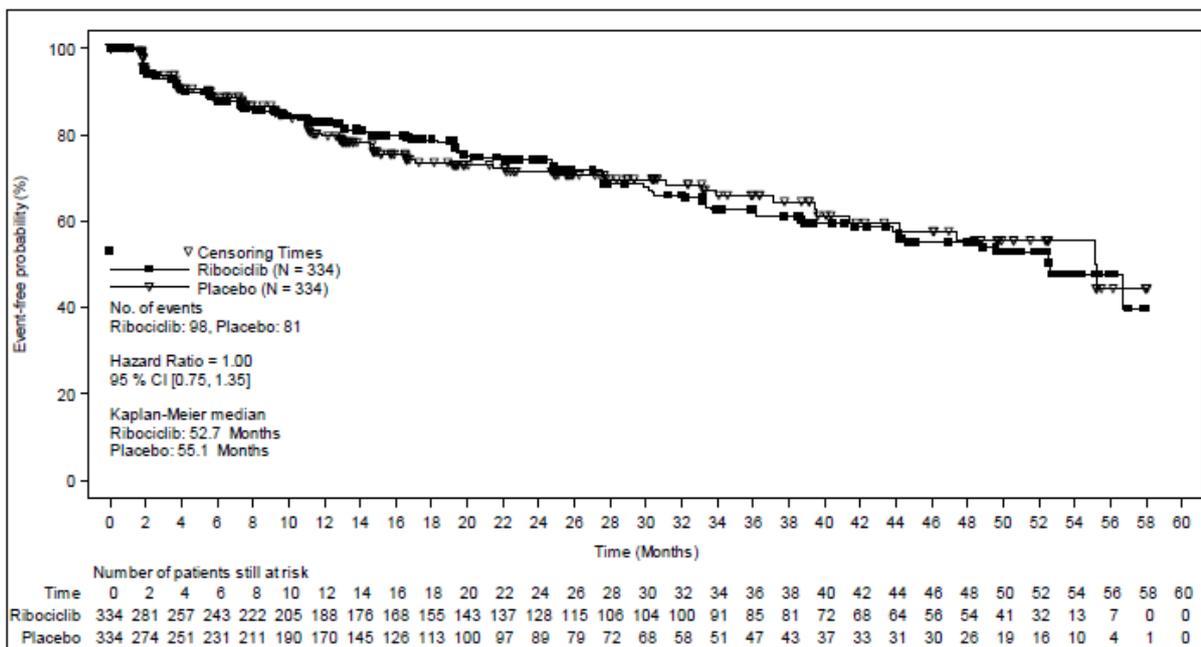


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

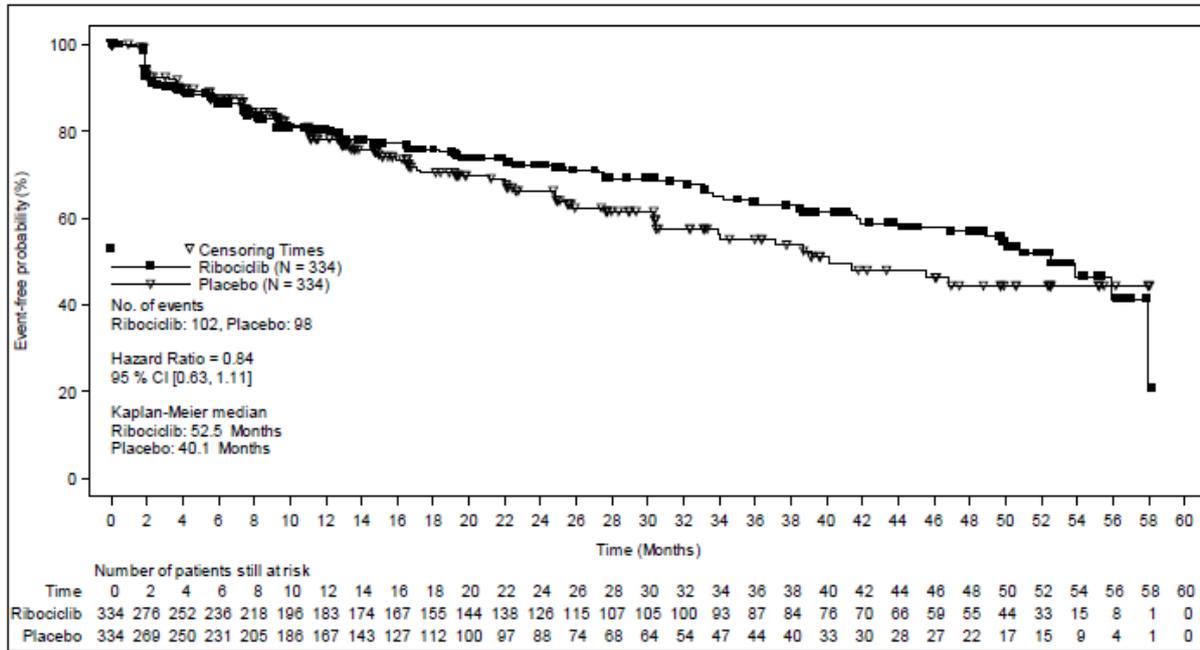


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

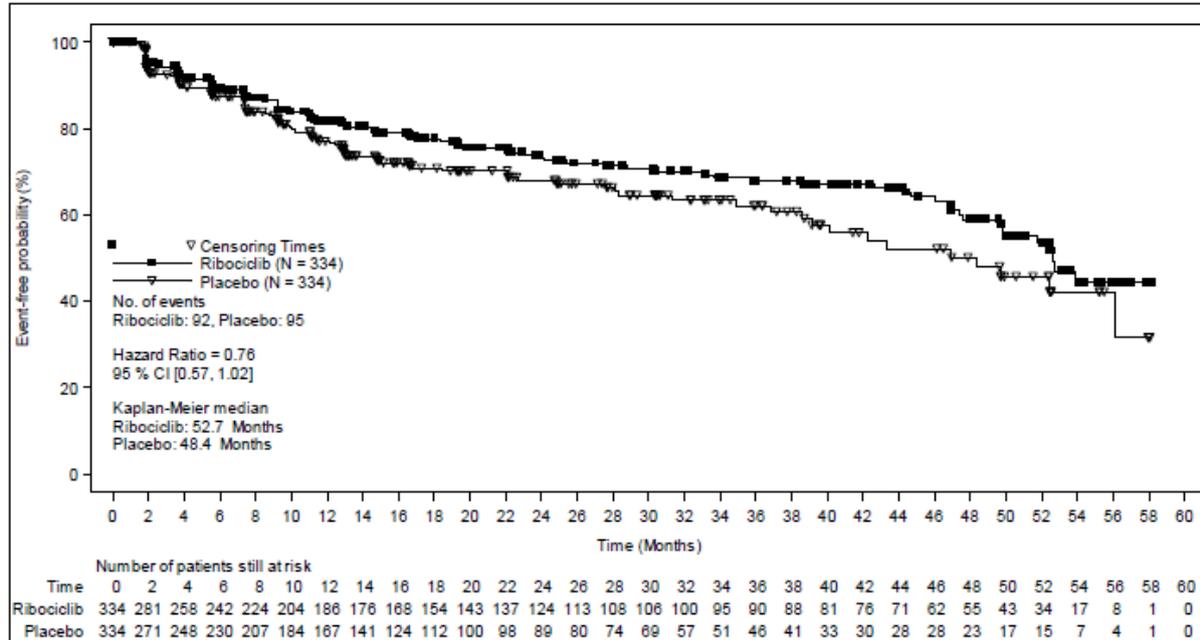


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

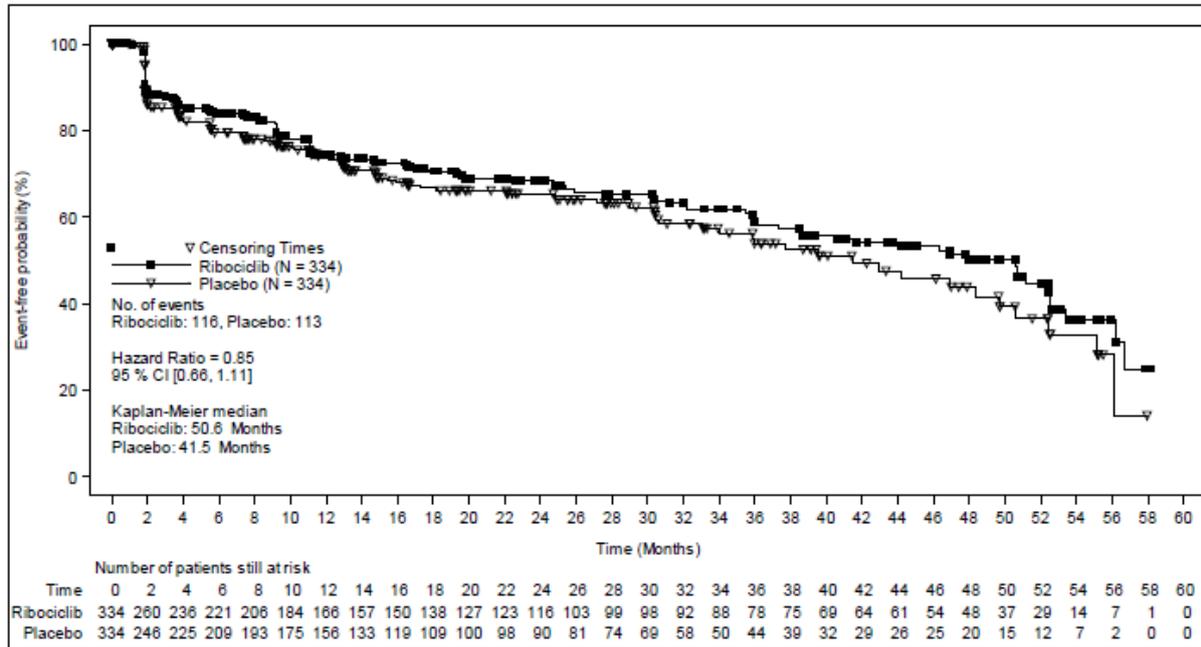


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

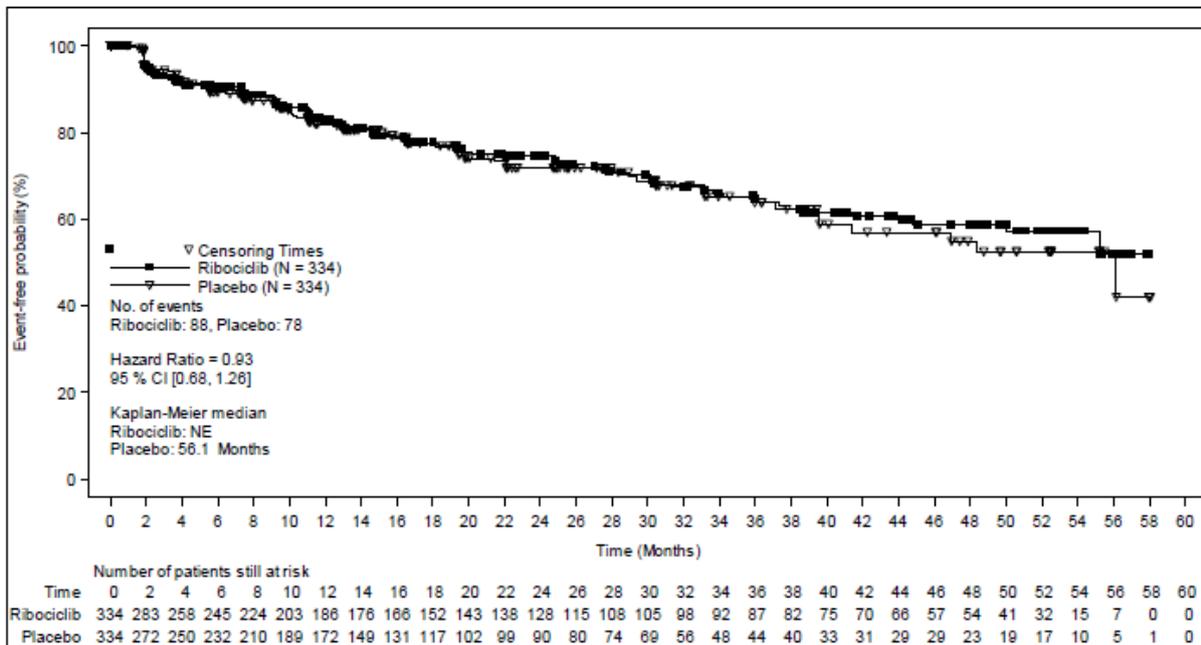


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

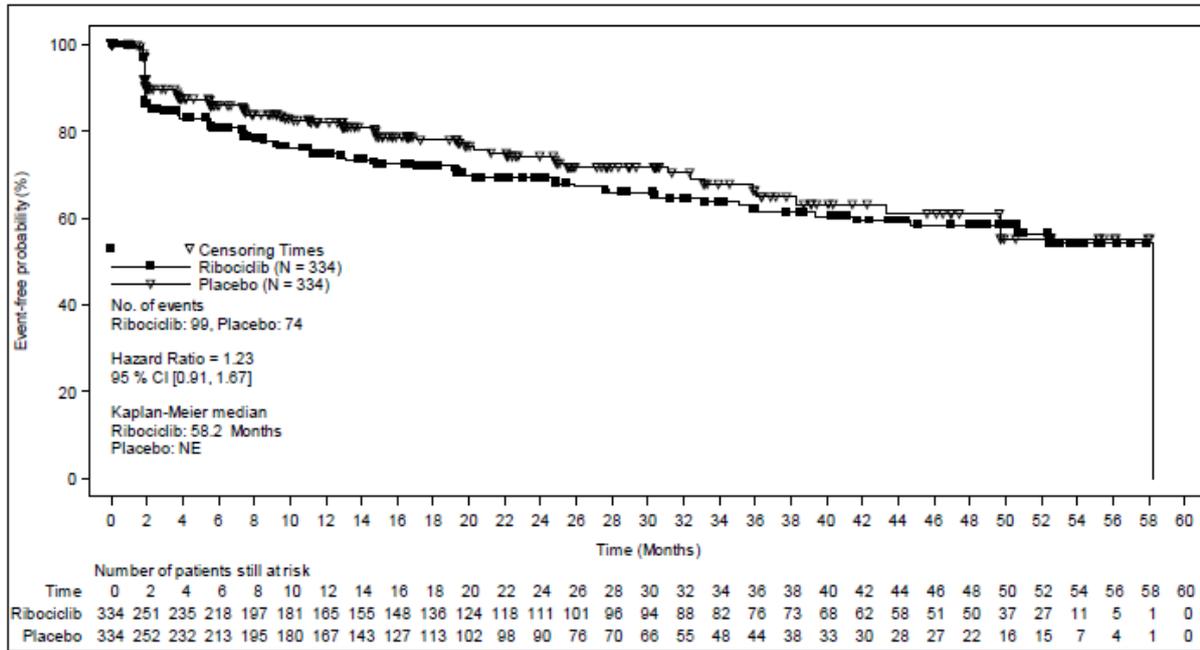


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

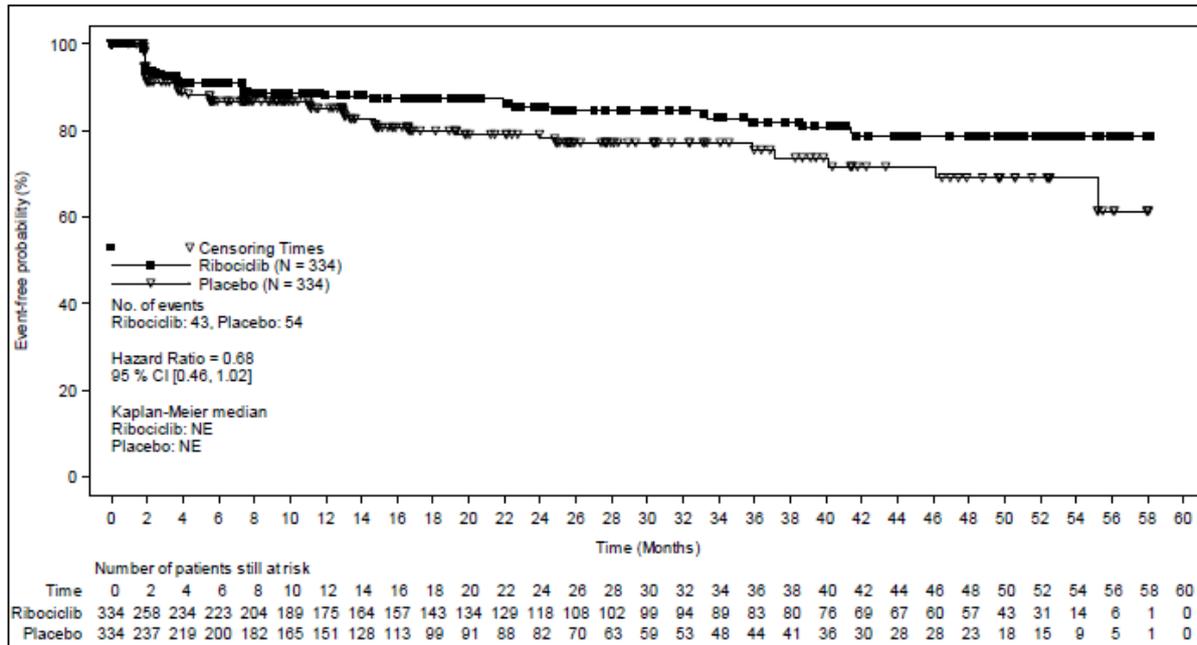


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

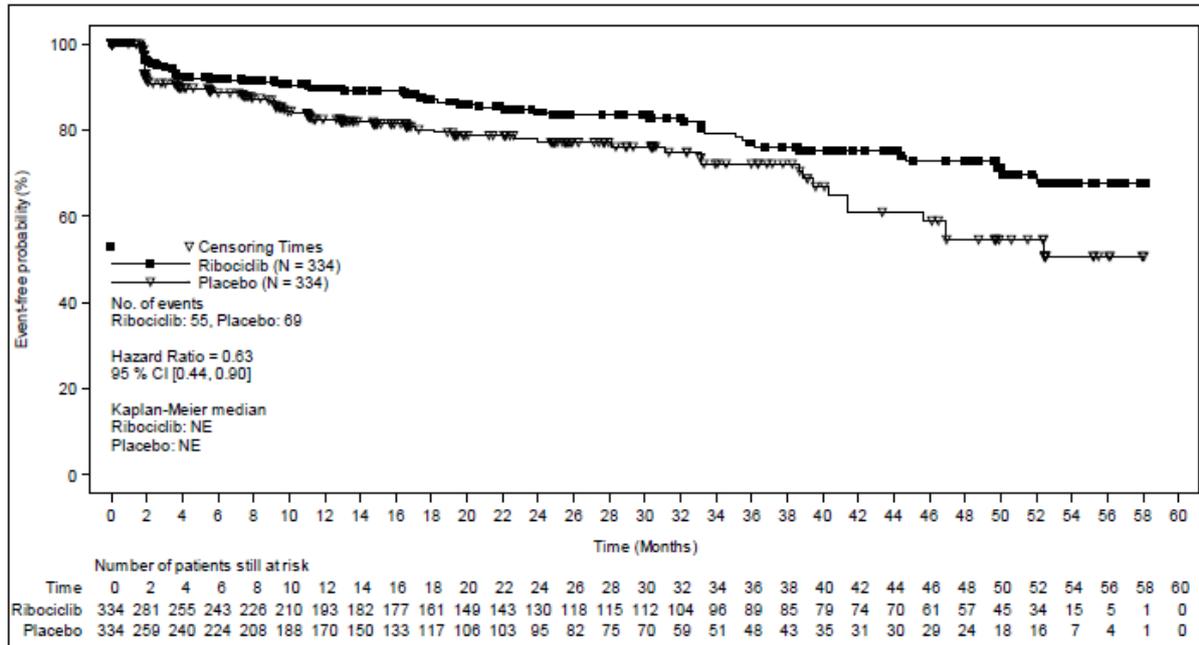


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

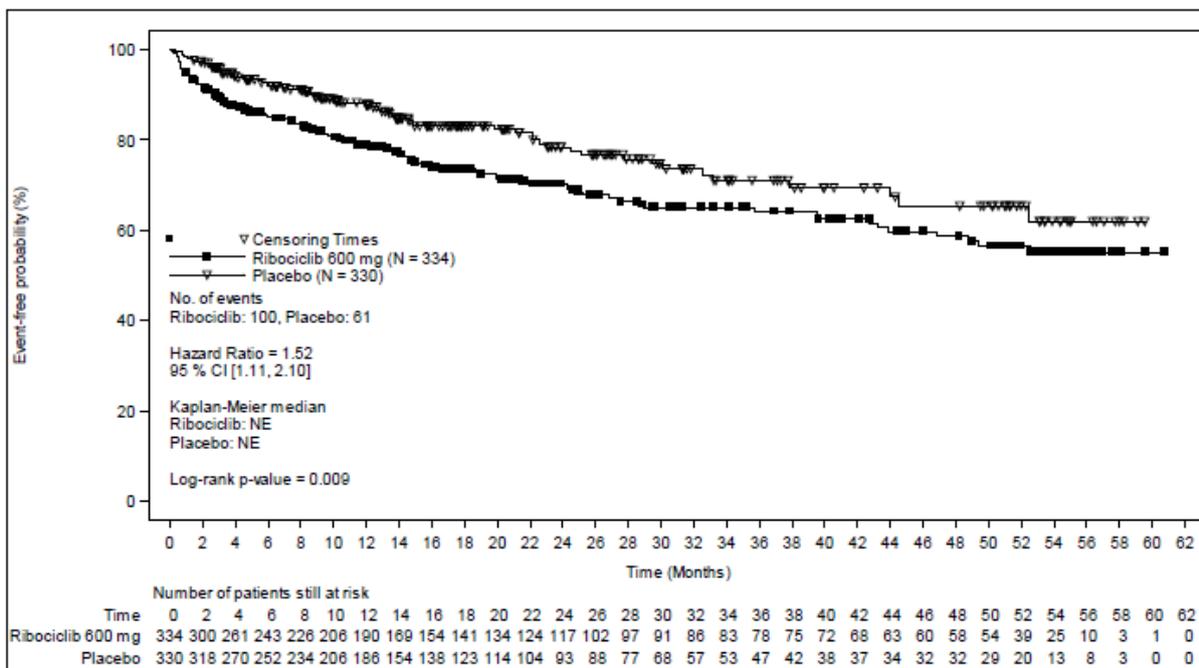


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs

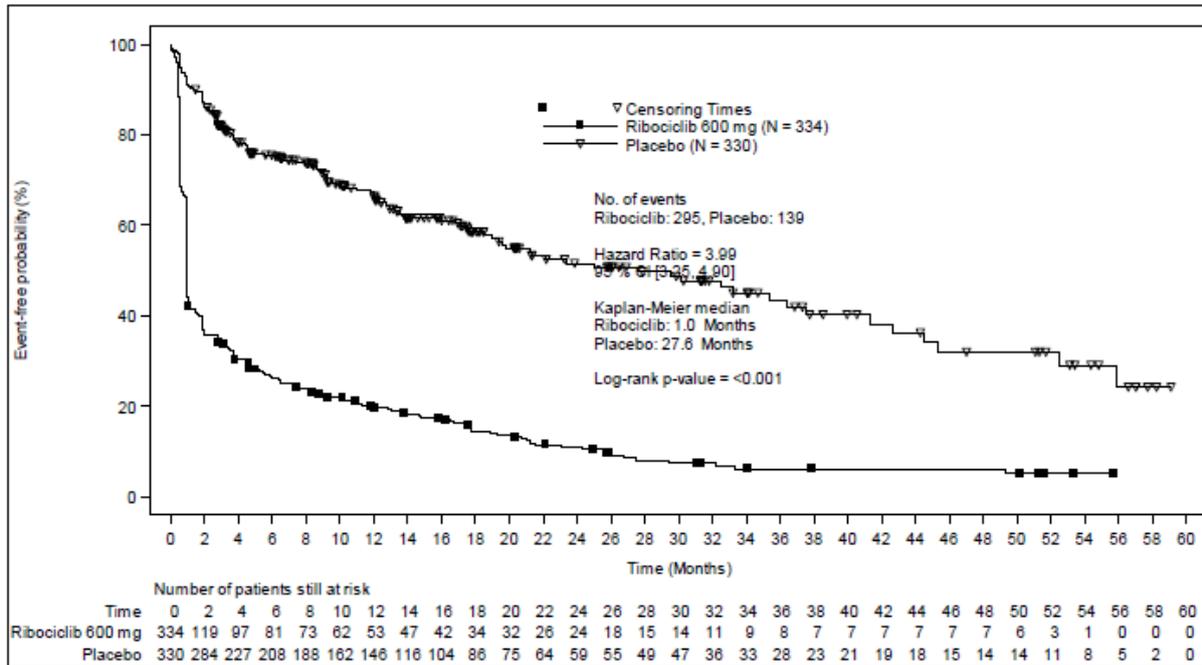


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

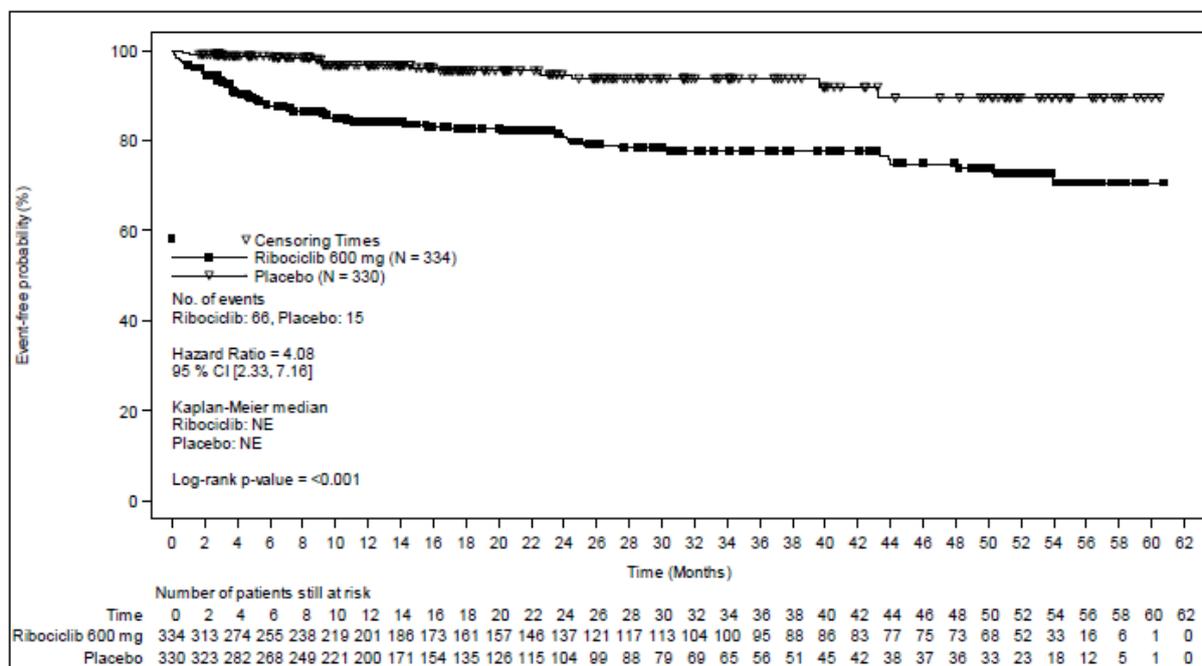


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs

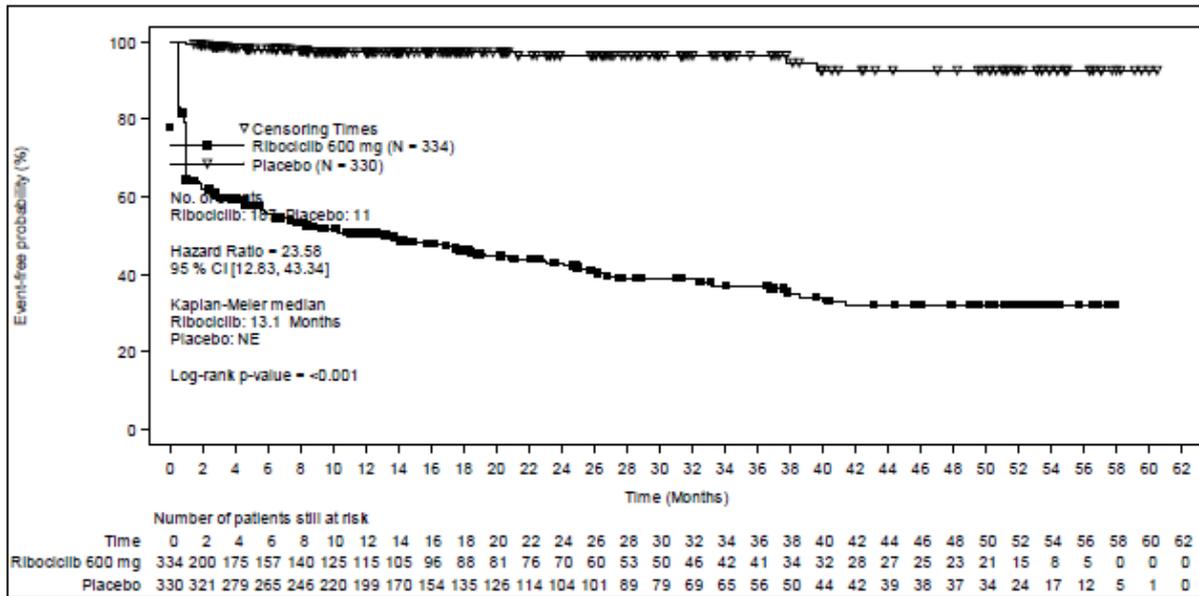


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4)

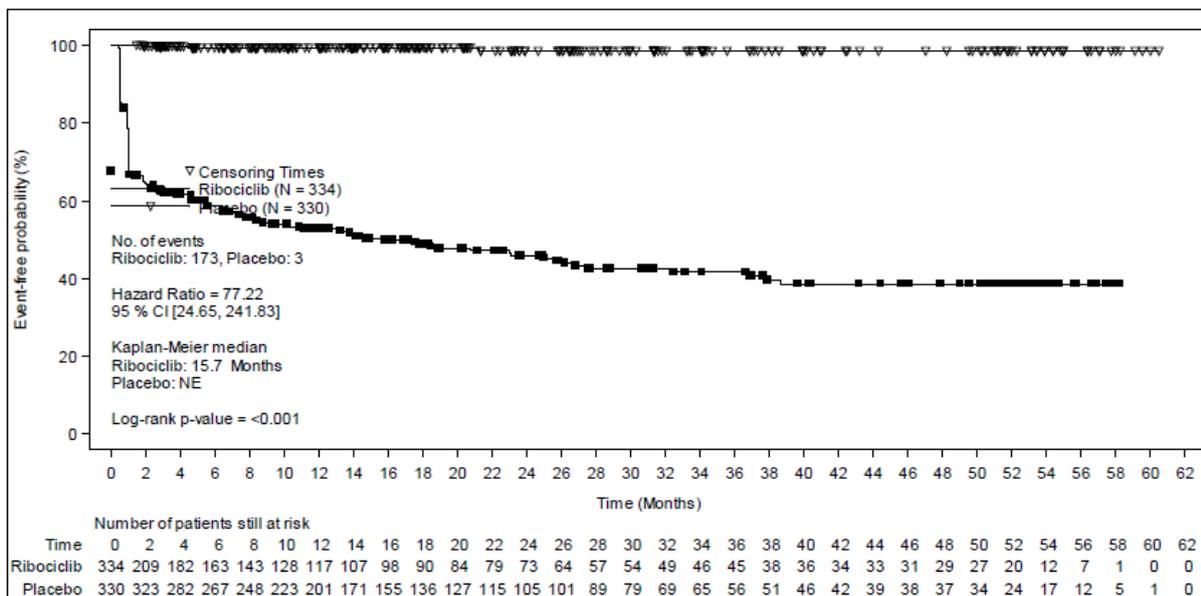


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)

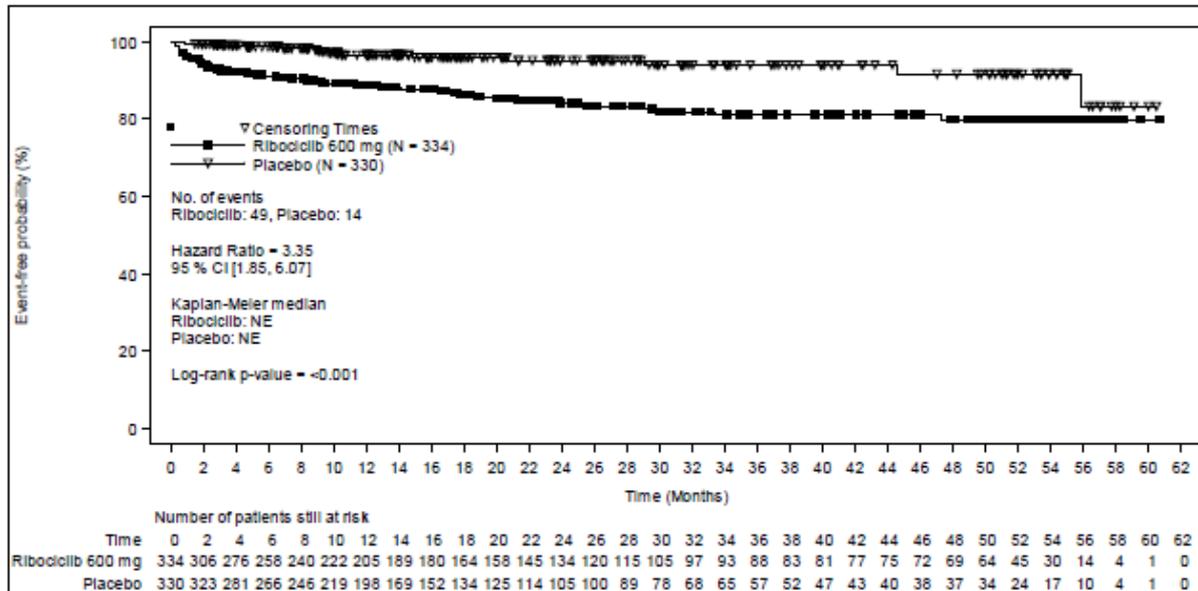


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT, CTCAE-Grad 3–4)

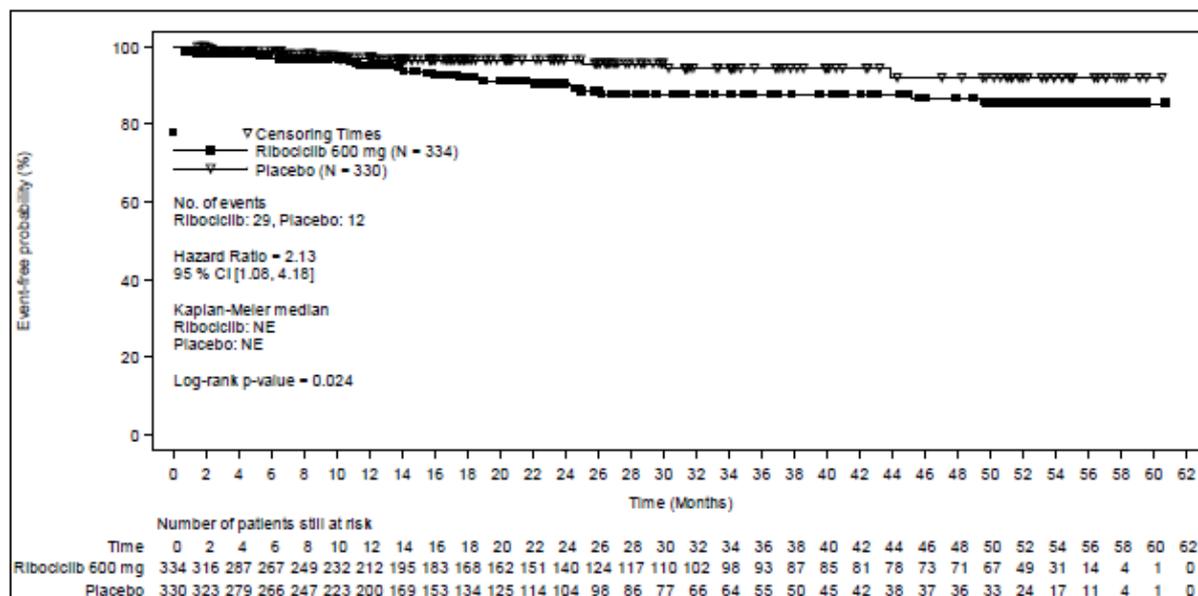


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT, CTCAE-Grad 3–4)

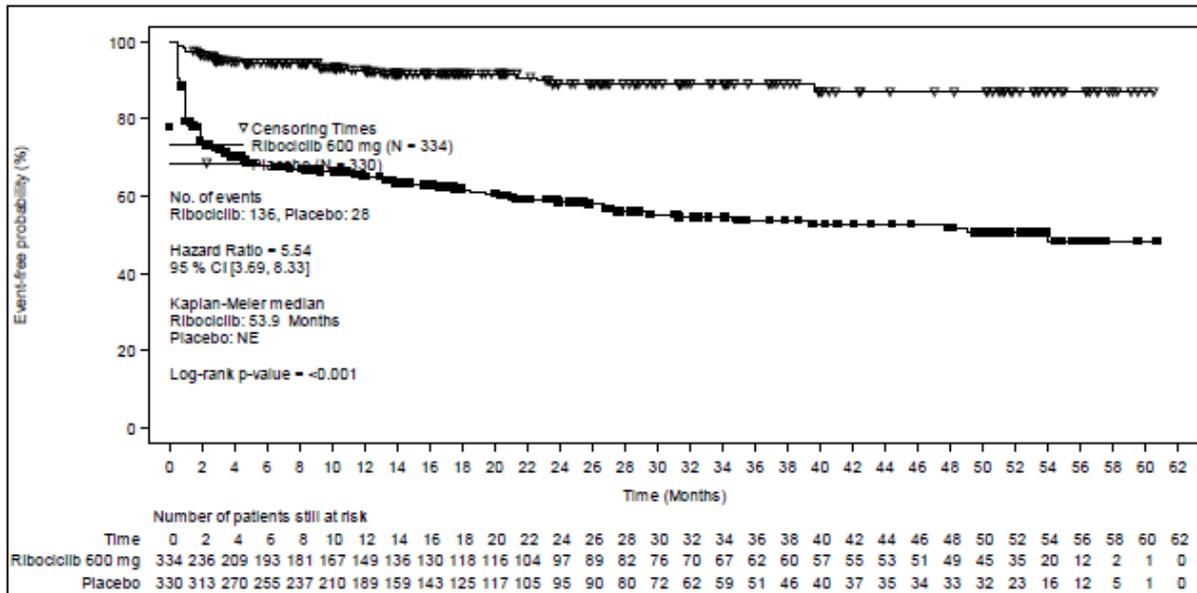


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Untersuchungen (PT, CTCAE-Grad 3–4)

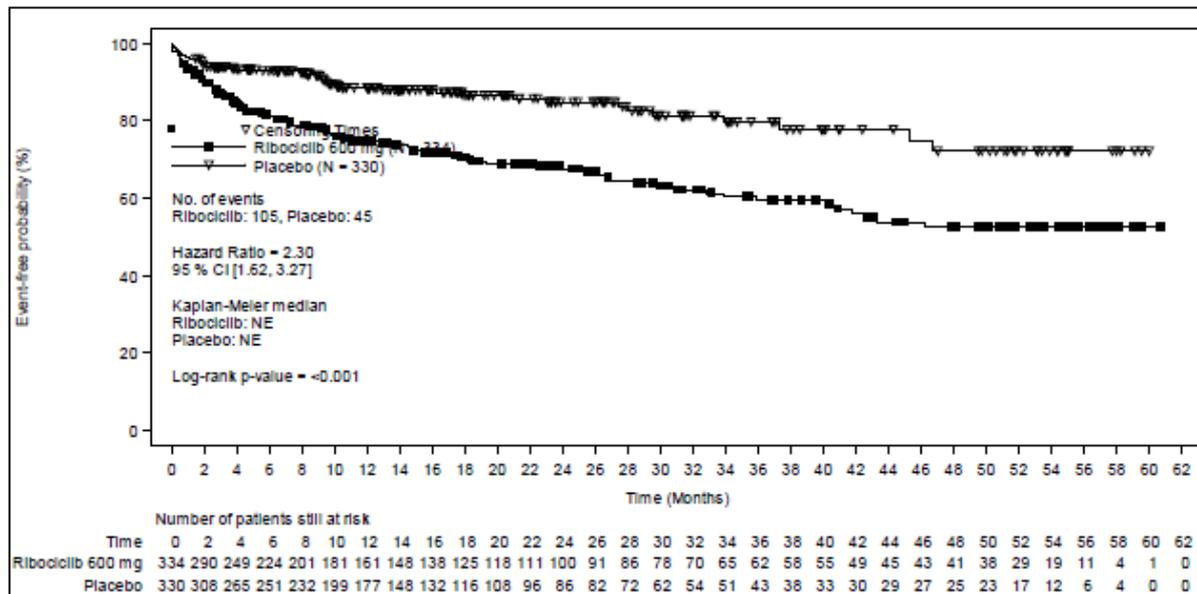


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs)

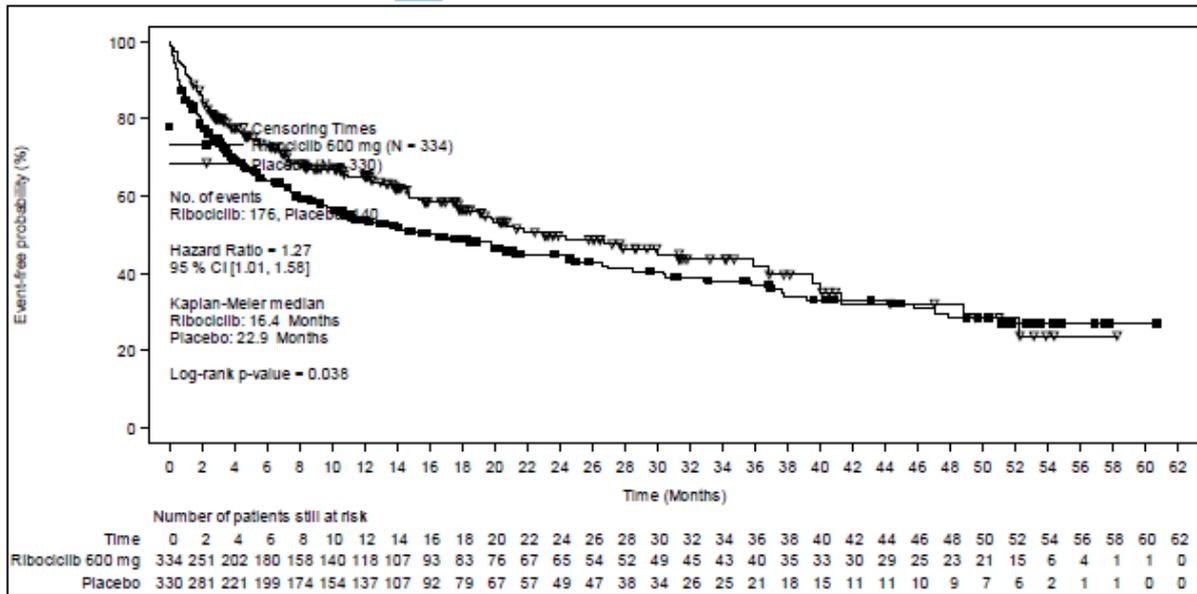


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)

**Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenergebnisse**

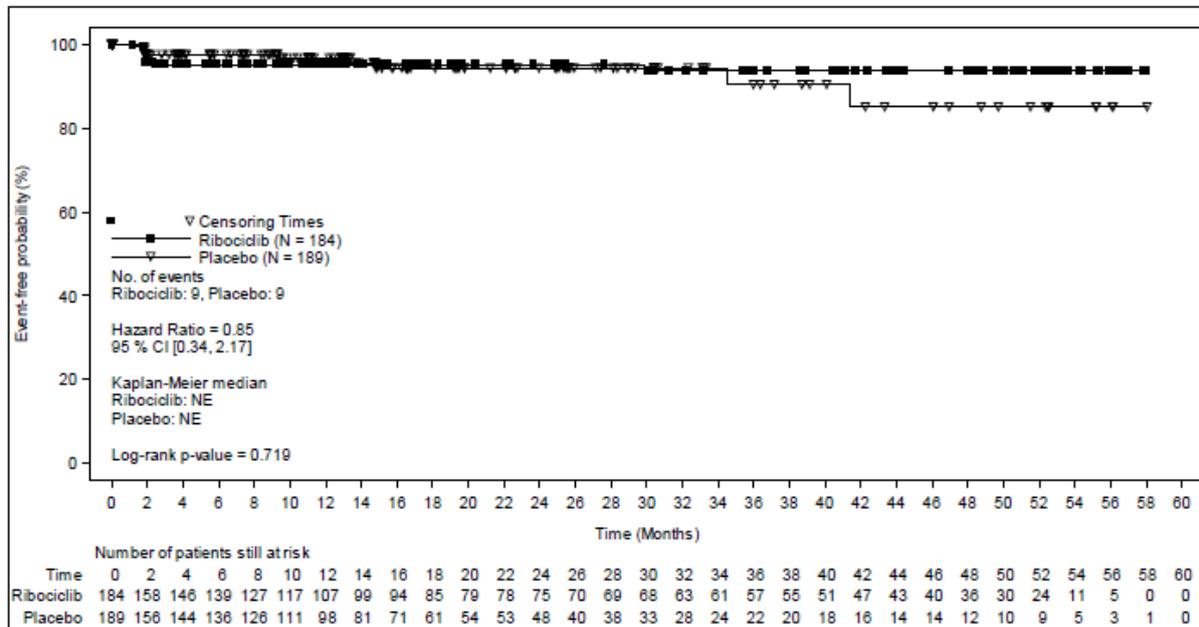


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Subgruppe: Alter < 65 Jahre

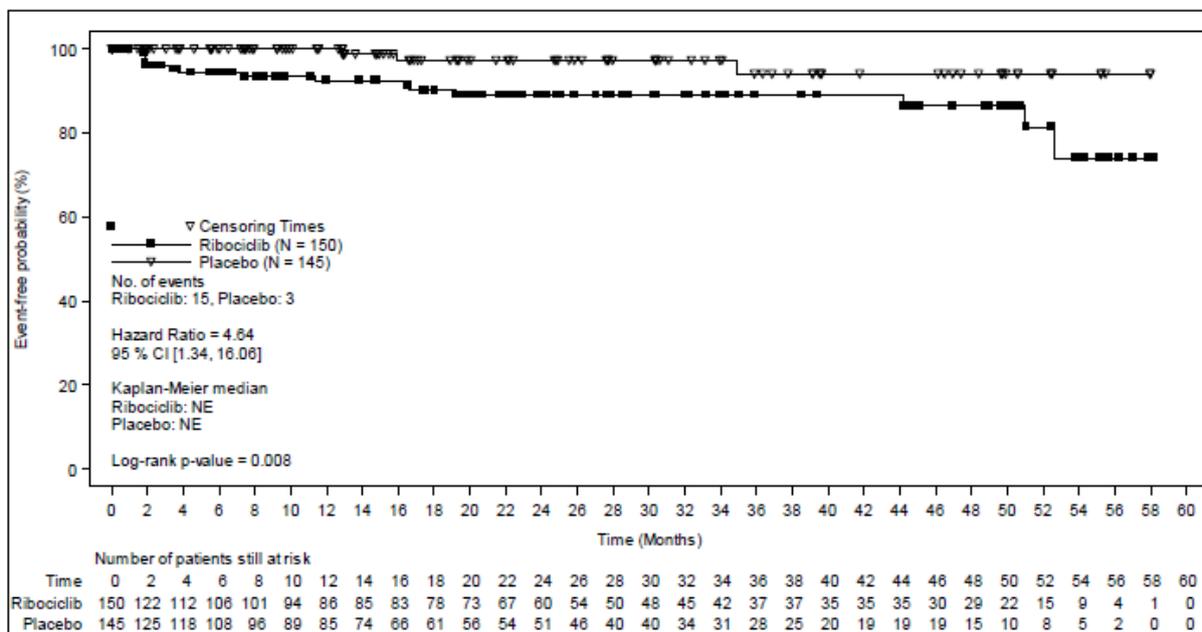


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – Subgruppe: Alter  $\geq 65$  Jahre

## Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	331 (99,1)	322 (97,6)
<b>SOC</b>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	244 (73,1)	50 (15,2)
Herzerkrankungen	39 (11,7)	28 (8,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	45 (13,5)	27 (8,2)
Augenerkrankungen	105 (31,4)	45 (13,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	284 (85,0)	219 (66,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	236 (70,7)	203 (61,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (5,1)	13 (3,9)
Erkrankungen des Immunsystems	21 (6,3)	13 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	196 (58,7)	171 (51,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	66 (19,8)	45 (13,6)
Untersuchungen	215 (64,4)	97 (29,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	147 (44,0)	122 (37,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	235 (70,4)	236 (71,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (5,1)	15 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	187 (56,0)	160 (48,5)
Psychiatrische Erkrankungen	117 (35,0)	100 (30,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	43 (12,9)	38 (11,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	56 (16,8)	57 (17,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	176 (52,7)	140 (42,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	217 (65,0)	130 (39,4)
Gefäßerkrankungen	155 (46,4)	158 (47,9)
<b>PT</b>		
Bauch aufgetrieben	10 (3,0)	11 (3,3)
Abdominalschmerz	46 (13,8)	31 (9,4)
Schmerzen Oberbauch	29 (8,7)	21 (6,4)
Alaninaminotransferase erhöht	66 (19,8)	20 (6,1)
Alopezie	117 (35,0)	55 (16,7)
Anaemie	74 (22,2)	23 (7,0)
Angst	41 (12,3)	28 (8,5)
Arthralgie	121 (36,2)	116 (35,2)
Aspartataminotransferase erhöht	65 (19,5)	21 (6,4)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
	N = 334	N = 330
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
Asthenie	47 (14,1)	48 (14,5)
Rueckenschmerzen	87 (26,0)	73 (22,1)
alkalische Phosphatase im Blut erhoelt	22 (6,6)	20 (6,1)
Kreatinin im Blut erhoelt	34 (10,2)	8 (2,4)
Laktatdehydrogenase im Blut erhoelt	10 (3,0)	6 (1,8)
Knochenschmerzen	40 (12,0)	43 (13,0)
Brustschmerz	20 (6,0)	22 (6,7)
Bronchitis	24 (7,2)	17 (5,2)
Katarakt	14 (4,2)	4 (1,2)
Schuettelfrost	15 (4,5)	10 (3,0)
Konjunktivits	18 (5,4)	5 (1,5)
Obstipation	98 (29,3)	73 (22,1)
Kontusion	13 (3,9)	3 (0,9)
Husten	87 (26,0)	82 (24,8)
Zystitis	12 (3,6)	5 (1,5)
Appetit vermindert	73 (21,9)	59 (17,9)
Dehydratation	14 (4,2)	4 (1,2)
Depression	33 (9,9)	28 (8,5)
Diarrhoe	136 (40,7)	86 (26,1)
Schwindelgefuehl	58 (17,4)	51 (15,5)
trockenes Auge	26 (7,8)	11 (3,3)
Mundtrockenheit	48 (14,4)	36 (10,9)
trockene Haut	34 (10,2)	12 (3,6)
Geschmacksstoerung	20 (6,0)	14 (4,2)
Dyspepsie	37 (11,1)	25 (7,6)
Dysphagie	11 (3,3)	6 (1,8)
Dyspnoe	52 (15,6)	41 (12,4)
Belastungsdyspnoe	9 (2,7)	12 (3,6)
Dysurie	7 (2,1)	11 (3,3)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	17 (5,1)	5 (1,5)
Epistaxis	16 (4,8)	10 (3,0)
Erythem	24 (7,2)	6 (1,8)
Sturz	14 (4,2)	6 (1,8)
Ermuedung	143 (42,8)	116 (35,2)
Flankenschmerz	14 (4,2)	7 (2,1)
Flatulenz	11 (3,3)	13 (3,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhoelt	10 (3,0)	4 (1,2)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
	N = 334	N = 330
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
gastrooesophageale Refluxerkrankung	16 (4,8)	14 (4,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	10 (3,0)	1 (0,3)
Zahnfleischschmerzen	10 (3,0)	2 (0,6)
Kopfschmerz	96 (28,7)	76 (23,0)
Hitzewallung	84 (25,1)	87 (26,4)
Hypercholesterinaemie	11 (3,3)	10 (3,0)
Hyperglykaemie	29 (8,7)	24 (7,3)
Hypertonie	68 (20,4)	68 (20,6)
Hypertriglyzeridaemie	17 (5,1)	17 (5,2)
Hypokalzaemie	21 (6,3)	6 (1,8)
Hypokaliaemie	25 (7,5)	12 (3,6)
Hypophosphataemie	11 (3,3)	3 (0,9)
Hypotonie	9 (2,7)	12 (3,6)
Grippe	25 (7,5)	19 (5,8)
grippeaehnliche Erkrankung	23 (6,9)	22 (6,7)
Schlaflosigkeit	54 (16,2)	46 (13,9)
Traenensekretion verstaerkt	39 (11,7)	7 (2,1)
Leukopenie	57 (17,1)	9 (2,7)
Lymphozytenzahl erniedrigt	26 (7,8)	3 (0,9)
Lymphoedem	10 (3,0)	10 (3,0)
Lymphopenie	18 (5,4)	6 (1,8)
Erinnerungsvermoegeen eingeschraenkt	11 (3,3)	7 (2,1)
Muskelspasmen	26 (7,8)	28 (8,5)
Muskelschwaeche	9 (2,7)	11 (3,3)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	21 (6,3)	26 (7,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	40 (12,0)	54 (16,4)
Myalgie	33 (9,9)	27 (8,2)
Nagelerkrankung	10 (3,0)	2 (0,6)
Nasenverstopfung	16 (4,8)	9 (2,7)
Nasopharyngitis	36 (10,8)	28 (8,5)
Uebelkeit	183 (54,8)	105 (31,8)
Nackenschmerzen	19 (5,7)	20 (6,1)
periphere Neuropathie	14 (4,2)	15 (4,5)
Neutropenie	218 (65,3)	18 (5,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	75 (22,5)	5 (1,5)
naechtliche Schweissausbrueche	12 (3,6)	6 (1,8)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	21 (6,3)	29 (8,8)
Oedem peripher	48 (14,4)	39 (11,8)
oraler Herpes	12 (3,6)	4 (1,2)
Schmerzen im Oropharynx	23 (6,9)	20 (6,1)
Osteoarthrose	10 (3,0)	4 (1,2)
Schmerz	11 (3,3)	12 (3,6)
Schmerz in einer Extremität	56 (16,8)	60 (18,2)
Palpitationen	10 (3,0)	6 (1,8)
Paraesthesie	17 (5,1)	13 (3,9)
Beckenschmerz	8 (2,4)	16 (4,8)
periphere sensorische Neuropathie	5 (1,5)	11 (3,3)
Periphere Schwellung	13 (3,9)	2 (0,6)
Thrombozytenzahl vermindert	11 (3,3)	0 (0)
Pneumonie	12 (3,6)	9 (2,7)
Pruritus	54 (16,2)	25 (7,6)
Fieber	49 (14,7)	23 (7,0)
Ausschlag	67 (20,1)	31 (9,4)
Ausschlag makulo-papuloes	12 (3,6)	4 (1,2)
Rhinitis	11 (3,3)	6 (1,8)
Rhinorrhoe	16 (4,8)	2 (0,6)
Ischialgie	7 (2,1)	10 (3,0)
Sinusitis	21 (6,3)	16 (4,8)
Schlafstörung	13 (3,9)	1 (0,3)
Wirbelsäulenschmerz	12 (3,6)	8 (2,4)
Stomatitis	51 (15,3)	24 (7,3)
Synkope	15 (4,5)	8 (2,4)
Geschmacksstörungen	17 (5,1)	8 (2,4)
Thrombozytopenie	25 (7,5)	3 (0,9)
Zahnschmerzen	16 (4,8)	13 (3,9)
Infektion der oberen Atemwege	51 (15,3)	42 (12,7)
Harnwegsinfektion	52 (15,6)	36 (10,9)
Vertigo	26 (7,8)	7 (2,1)
Sehen verschwommen	16 (4,8)	8 (2,4)
Erbrechen	115 (34,4)	62 (18,8)
vulvovaginale Trockenheit	13 (3,9)	14 (4,2)
Gewicht erniedrigt	26 (7,8)	15 (4,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	69 (20,7)	8 (2,4)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
SOC <sup>b</sup>		
PT <sup>b</sup>		
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; 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		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)</b>	295 (88,3)	139 (42,1)
<b>SOC</b>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	187 (56,0)	11 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (14,7)	14 (4,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (7,5)	8 (2,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (3,0)	4 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (8,7)	12 (3,6)
Untersuchungen	136 (40,7)	28 (8,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41 (12,3)	17 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	25 (7,5)	24 (7,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (5,7)	16 (4,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (5,7)	9 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (3,0)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	54 (16,2)	48 (14,5)
<b>PT</b>		
Alaninaminotransferase erhöht	37 (11,1)	4 (1,2)
Anaemie	11 (3,3)	6 (1,8)
Aspartataminotransferase erhöht	21 (6,3)	4 (1,2)
Rueckenschmerzen	11 (3,3)	3 (0,9)
Ermuedung	10 (3,0)	3 (0,9)
Hypertonie	48 (14,4)	46 (13,9)
Hypokaliaemie	11 (3,3)	4 (1,2)
Leukopenie	33 (9,9)	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	20 (6,0)	2 (0,6)
Neutropenie	173 (51,8)	3 (0,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	59 (17,7)	1 (0,3)
Synkope	10 (3,0)	6 (1,8)
Erbrechen	12 (3,6)	3 (0,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	45 (13,5)	2 (0,6)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; 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 mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	100 (29,9)	61 (18,5)
<b>SOC</b>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (3,6)	3 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (7,2)	10 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,0)	4 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (6,0)	11 (3,3)
Untersuchungen	11 (3,3)	2 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (3,0)	5 (1,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (3,0)	4 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (3,9)	11 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (5,4)	8 (2,4)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>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</p>		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche<sup>b</sup> wegen UEs</b>	66 (19,8)	15 (4,5)
<b>SOC</b>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,9)	0 (0)
Herzerkrankungen	3 (0,9)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (3,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,6)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,2)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,9)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (0,3)
Untersuchungen	19 (5,7)	4 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,6)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (1,2)	2 (0,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,6)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (1,5)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	16 (4,8)	1 (0,3)
Alkoholmissbrauch	0 (0)	1 (0,3)
Alopezie	1 (0,3)	0 (0)
Arthralgie	1 (0,3)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	10 (3,0)	2 (0,6)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	0 (0)
Vorhofflattern	0 (0)	1 (0,3)
autoimmune Hepatitis	1 (0,3)	0 (0)
Blasenkrebs	1 (0,3)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Knochenschmerzen	2 (0,6)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
	N = 334	N = 330
SOC <sup>a</sup>		
PT <sup>a</sup>		
chronische Nierenerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Kolitis	1 (0,3)	0 (0)
Kolonkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Appetit vermindert	2 (0,6)	0 (0)
Depression	1 (0,3)	0 (0)
Diarrhoe	2 (0,6)	0 (0)
trockenes Auge	1 (0,3)	0 (0)
Duodenalperforation	1 (0,3)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,3)	0 (0)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	0 (0)	1 (0,3)
Epilepsie	0 (0)	1 (0,3)
Augenreizung	1 (0,3)	0 (0)
Ermuedung	1 (0,3)	0 (0)
Kopfschmerz	2 (0,6)	0 (0)
hepatozellulaere Schaedigung	1 (0,3)	0 (0)
Hepatomegalie	0 (0)	1 (0,3)
Lebertoxizitaet	2 (0,6)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,3)	1 (0,3)
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Gelenksteife	1 (0,3)	0 (0)
Traenensekretion verstaerkt	1 (0,3)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom des Larynx	1 (0,3)	0 (0)
Leukopenie	1 (0,3)	0 (0)
Lungeninfiltration	1 (0,3)	0 (0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0 (0)	2 (0,6)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Uebelkeit	3 (0,9)	0 (0)
Neutropenie	3 (0,9)	0 (0)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Perikarderguss	1 (0,3)	0 (0)
Parodontitis	1 (0,3)	0 (0)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0)
Pruritus	1 (0,3)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,3)	1 (0,3)
Nierenversagen	1 (0,3)	1 (0,3)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Sinusschmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Hauttoxizität	1 (0,3)	0 (0)
Hautulkus	1 (0,3)	0 (0)
subdurales Haematom	0 (0)	1 (0,3)
plötzlicher Tod	1 (0,3)	0 (0)
Vena cava superior	1 (0,3)	0 (0)
Erbrechen	8 (2,4)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,3)	0 (0)

a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
b. Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo oder der Kombination aus Ribociclib und Letrozol bzw. Placebo und Letrozol; eine alleinige Beendigung der Letrozol-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet

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

**Anhang C – Angaben zu Folgetherapien**Tabelle 26: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Wirkstoffklasse <sup>a</sup> Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Ribociclib +Letrozol N = 334	Placebo +Letrozol N = 334
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>		
Gesamt	234 (70,1)	272 (81,4)
Antiöstrogene	112 (33,5)	157 (47,0)
Fulvestrant	101 (30,2)	139 (41,6)
Tamoxifen	16 (4,8)	31 (9,3)
Aromatasehemmer	106 (31,7)	108 (32,3)
Exemestan	65 (19,5)	66 (19,8)
Letrozol	54 (16,2)	41 (12,3)
Proteinkinase-Inhibitoren	93 (27,8)	115 (34,4)
Everolimus	59 (17,7)	64 (19,2)
Palbociclib	34 (10,2)	71 (21,3)
Pyrimidin-Analoga	86 (25,7)	99 (29,6)
Capecitabin	78 (23,4)	90 (26,9)
Taxane	61 (18,3)	88 (26,3)
Paclitaxel	47 (14,1)	65 (19,5)
selektive Immunsuppressiva	59 (17,7)	64 (19,2)
Everolimus	59 (17,7)	64 (19,2)
Vinka-Alkaloide und Analoga	27 (8,1)	28 (8,4)
Vinorelbin	12 (3,6)	17 (5,1)
Anthracycline und verwandte Substanzen	26 (7,8)	30 (9,0)
Monoklonale Antikörper	17 (5,1)	26 (7,8)
Bevacizumab	13 (3,9)	19 (5,7)
Stickstofflost-Analoga	17 (5,1)	17 (5,1)
Cyclophosphamid	16 (4,8)	17 (5,1)
andere antineoplastische Mittel	15 (4,5)	27 (8,1)
Eribulin	9 (2,7)	20 (6,0)
Antineovaskuläre Mittel	13 (3,9)	19 (5,7)
Bevacizumab	13 (3,9)	19 (5,7)
a. Klassifikation nach ATC (codiert nach WHO-DD, Version März, 2015); Mehrfachzuordnung eines Wirkstoffs in unterschiedliche ATC-Klassen möglich; bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer ATC-Klasse wurde die Patientin in der Zeile Wirkstoffklasse nur 1-mal gezählt		
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches-Klassifikationssystem; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO-DD: World Health Organization Drug Dictionary		

## Anhang D – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>					
Gesundheitszustand, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>d, e</sup>					
EQ-5D VAS (≥ 7 Punkte) (ergänzend dargestellt)	334	51,1 [48,23; 57,99] 96 (28,7)	334	55,2 [40,21; 55,49] 82 (24,6)	0,91 [0,68; 1,23]; 0,553
EQ-5D VAS (≥ 10 Punkte) (ergänzend dargestellt)	334	52,5 [49,81; n. b.] 92 (27,5)	334	55,2 [40,21; 55,49] 79 (23,7)	0,91 [0,67; 1,23]; 0,518
<p>a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT</p> <p>c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT</p> <p>d. Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete</p> <p>e. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.</p>					
<p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

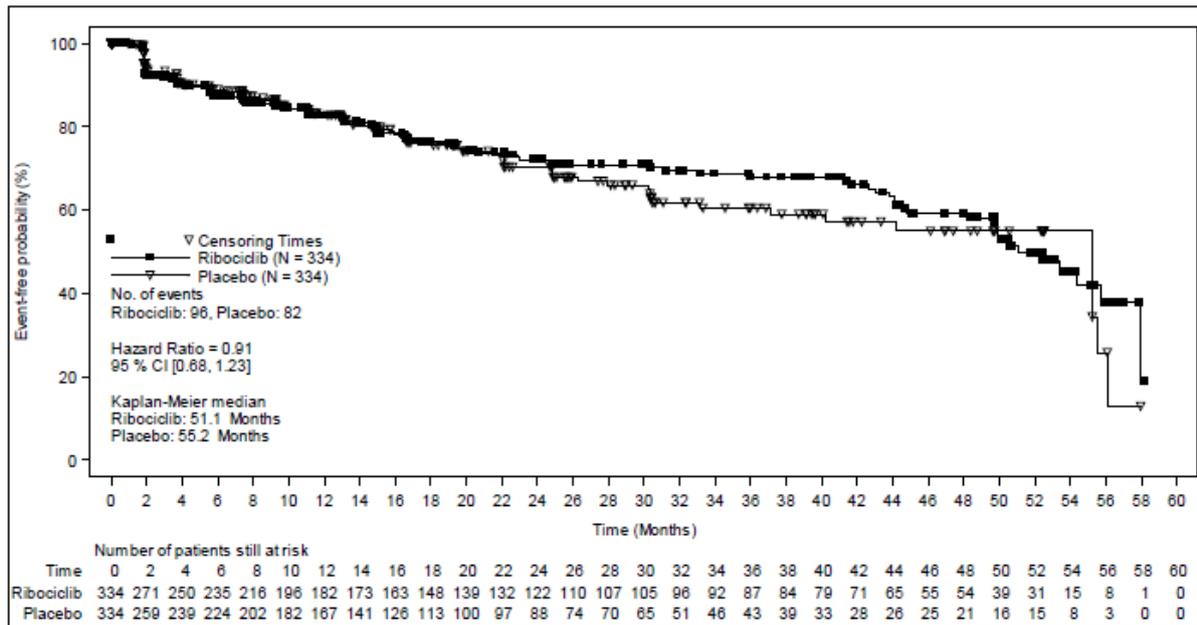


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte) (ergänzende Darstellung)

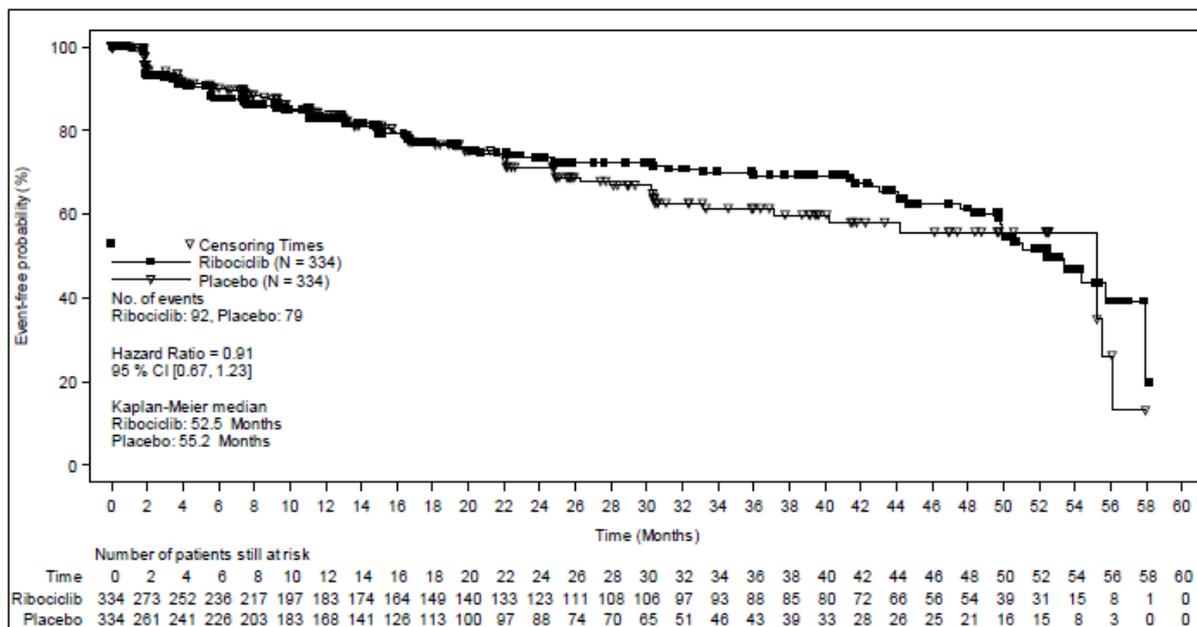


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) (ergänzende Darstellung)

## Anhang E – 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](http://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	ja / nein	ja / nein	nein / 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)?