IQWiG-Berichte – Nr. 918

# Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) –

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

## Dossierbewertung

Auftrag: A20-22
Version: 1.0
Stand: 28.05.2020

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

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

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

03.03.2020

**Interne Auftragsnummer**

A20-22

**Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Nina Ditsch, 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
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Anke Schulz

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

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

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis** ..... **vi**
**Abbildungsverzeichnis** ..... **ix**
**Abkürzungsverzeichnis** ..... **xiii**
**1 Hintergrund** ..... **1**
**1.1 Verlauf des Projekts** ..... **1**
**1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung** ..... **2**
**1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments** ..... **2**
**2 Nutzenbewertung** ..... **4**
**2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung** ..... **4**
**2.2 Fragestellung** ..... **14**
**2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool** ..... **15**
2.3.1 Eingeschlossene Studien ..... 15
**2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium** ..... **16**
2.4.1 Studiencharakteristika ..... 16
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen ..... 26
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte ..... 26
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial ..... 28
2.4.2.3 Ergebnisse ..... 30
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren ..... 35
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..... 37
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 37
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen ..... 41
**2.5 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten** ..... **42**
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool ..... 42
2.5.1.1 Studiencharakteristika ..... 42
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen ..... 46
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte ..... 46
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial ..... 47
2.5.2.3 Ergebnisse ..... 49
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren ..... 55
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..... 57
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..... 57

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen ... 62
**2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung ... 63**
**3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie ... 65**
**3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) ... 65**
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 65
3.1.2 Therapeutischer Bedarf ... 65
3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ... 65
3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 71
**3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ... 71**
3.2.1 Behandlungsdauer ... 72
3.2.2 Verbrauch ... 72
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 72
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 72
3.2.5 Jahrestherapiekosten ... 73
3.2.6 Versorgungsanteile ... 74
**3.3 Konsequenzen für die Bewertung ... 74**
**4 Zusammenfassung der Dossierbewertung ... 76**
**4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ... 76**
**4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 76**
**4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 78**
**4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 79**
**4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 81**
**5 Literatur ... 83**
**Anhang A – Fragestellung A1 ... 87**
**A.1 – Kaplan-Meier-Kurven ... 87**
**A.2 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen ... 100**
**A.3 – Angaben zu Folgetherapien ... 110**
**Anhang B – Fragestellung B1 ... 111**
**B.1 – Kaplan-Meier-Kurven ... 111**
**B.2 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen ... 123**
**B.3 – Angaben zu Folgetherapien ... 130**
**Anhang C – Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ... 131**
**C.1 – Fragestellung A1 ... 131**
**C.2 – Fragestellung B1 ... 133**

**Anhang D – Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der Gesamtpopulation..... 135**
**D.1 – Angaben zu Folgetherapien ..... 135**
**D.2 – Ergebnisse zum Gesamtüberleben ..... 136**
**Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) ..... 140**

**Tabellenverzeichnis**

**Seite**

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ..... 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant ..... 5
Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..... 13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant ..... 14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant ..... 16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant ..... 17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant ..... 18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant ..... 21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ..... 22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ..... 24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant ..... 25
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ..... 27
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ..... 29
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ..... 30
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ..... 36
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ..... 38

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ... 41
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 43
Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 45
Tabelle 20: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1:postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 47
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 48
Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 50
Tabelle 23: Subgruppen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 56
Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 59
Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib in Kombination mit Aromatasehemmern im Vergleich zum Komparator Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 62
Tabelle 26: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 64
Tabelle 27: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 77
Tabelle 28: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ... 78
Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin ... 79
Tabelle 30: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ... 101

Tabelle 31: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ... 106
Tabelle 32: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ... 107
Tabelle 33: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ... 108
Tabelle 34: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ... 110
Tabelle 35: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 124
Tabelle 36: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 126
Tabelle 37: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 127
Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 128
Tabelle 39: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 130
Tabelle 40: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) ... 131
Tabelle 41: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) ... 133
Tabelle 42: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien (≥ 5 % der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation) ... 135
Tabelle 43: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant ... 136

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung A1 ..... 87
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 ..... 87
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 .. 88
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1..... 88
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 ..... 89
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1..... 89
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1..... 90
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1..... 90
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 ..... 91
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 ..... 91
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 ..... 92
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1..... 92
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 ..... 93
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 ..... 93
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1..... 94
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung A1 ..... 94
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1..... 95

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Fragestellung A1 ... 95
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1 ... 96
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1 ... 96
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Untersuchungen (PT, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1 ... 97
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Fragestellung A1 ... 97
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Fragestellung A1 ... 98
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1 – Subgruppe: Alter < 65 Jahre ... 99
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1 – Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre ... 99
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Fragestellung B1 ... 111
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 111
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 112
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 112
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 113
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 113
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 114
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 114
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 115
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 115
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 116
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 116

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 117
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 117
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 ... 118
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung B1 ... 118
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung B1 ... 119
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Fragestellung B1 ... 119
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung B1 ... 120
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung B1 ... 120
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Fragestellung B1 ... 121
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 – Subgruppe: Alter < 65 Jahre ... 122
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 – Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre ... 122
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 Punkte), Fragestellung A1 (ergänzende Darstellung) ... 132
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (ergänzende Darstellung) ... 132
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 Punkte), Fragestellung B1 (ergänzende Darstellung) ... 134
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (ergänzende Darstellung) ... 134
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Gesamtpopulation (Datenschnitt 03.06.2019) ... 137
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Fragestellung A1 (Datenschnitt 03.06.2019) ... 137

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Fragestellung B1 (Datenschnitt 03.06.2019) ..... 138
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Gesamtpopulation (Datenschnitt 03.11.2017) ..... 138
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Teilpopulation A1 (Datenschnitt 03.11.2017) ..... 139
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Teilpopulation B1 (Datenschnitt 03.11.2017) ..... 139

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| BPI-SF | Brief Pain Inventory – Short Form |
| CDK | Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EORTC QLQ-BR23 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire, breast cancer specific module 23 |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 |
| EQ-5D | European Quality of Life Questionnaire-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 |
| PFS | Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben) |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TMK | Tumorregister Mammakarzinom |
| TRM | Tumorregister München |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| VAS | visuelle Analogskala |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |

# 1 Hintergrund

## 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant 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 14.01.2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 04.07.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2020 aus [1]. 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 Fulvestrant 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 Fulvestrant 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 [2] eingeschlossenen Studie MONALEESA-3 erwartet wurden. Für die erneute Nutzenbewertung von Ribociclib nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse der nächsten Interimsanalyse (geplant nach 263 Todesfällen) zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, 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 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B 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).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| | |
|---|---|
| **Kapitel 2 – Nutzenbewertung** | |
| Abschnitt 2.1 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.6 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail<br>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| **Kapitel 3 – Kosten der Therapie** | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:<br>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)<br>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| **Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung** | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [3] |
| 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 Fulvestrant 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 14.01.2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 04.07.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2020 aus.

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 Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen A1 und B1 (Benennung gemäß Erstbewertung A19-06 und dem zugehörigen Addendum A19-45).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

| **Frage-stellung** | **Indikation** | **Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]** |
|---|---|---|
| **Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs[b]** | | |
| A1 | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind |
| B1 | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten | eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:<br>▪ Tamoxifen<br>oder<br>▪ Anastrozol<br>oder<br>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung[c]<br>oder<br>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
c. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant als Vergleich zu berücksichtigen.

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

Der pU folgt für beide Fragestellungen 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 zum Zusatznutzen

### *Studienpool*

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wird die Studie MONALEESA-3 identifiziert. In diese RCT wurden sowohl Frauen eingeschlossen, die die erste endokrine Therapie (für das fortgeschrittene Stadium) erhalten sollten (Fragestellung A1) als auch Frauen, die zuvor bereits eine endokrine Therapie (für das fortgeschrittene Stadium) erhalten hatten (Fragestellung B1).

Die Relevanz der Studie MONALEESA-3 für die beiden Fragestellungen A1 und B1 wird im Folgenden beschrieben. Die Studie MONALEESA-3 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.

### *Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)*

*Relevante Teilpopulation und Studiencharakteristika*

Für die Bewertung des Zusatznutzens in Fragestellung A1 ist aus der Studie MONALEESA-3 die Teilpopulation der Patientinnen mit initialer endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium relevant (Teilpopulation A1). Die relevante Teilpopulation umfasst 374 Patientinnen im Ribociclib + Fulvestrant-Arm und 198 Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm. Alle anderen Studienteilnehmerinnen bilden eine weitere Teilpopulation, die in Fragestellung B1 betrachtet wird (Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben).

Die Studie MONALEESA-3 ist eine RCT, in der eine Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 727 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in einer 2:1-Randomisierung. Die eingeschlossenen Patientinnen hatten entweder noch keine oder maximal 1 endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten. Alle Frauen in der Studie befanden sich in der Postmenopause.

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

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

*Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse*

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) ist niedrig. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist nur für den Endpunkt Gesamtüberleben niedrig. Für alle patientenberichteten Endpunkte, die schwerwiegende UEs (SUEs) und schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3–4) sowie die 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 zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

*Morbidität – Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30*

Für keine der 8 Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Morbidität – Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS*

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

*Morbidität – Schmerz, erhoben mittels BPI-SF*

Für den Endpunkt Schmerz erhoben über den Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Es zeigt sich für den globalen Gesundheitszustand und die 5 Funktionsskalen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen – SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt und für schwere UEs aufgrund der Größe des beobachteten Effektes ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

*Nebenwirkungen – Spezifische UEs*

*Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) 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 + Fulvestrant. Aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

*UEs: Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Bei den spezifischen UEs Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergeben sich für diese Endpunkte jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

***Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)***

*Relevante Teilpopulation und Studiencharakteristika*

Für Fragestellung B1 ist aus der Studie MONALEESA-3 die Teilpopulation der Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten, relevant (Teilpopulation B1). Die relevante Teilpopulation umfasst 100 Patientinnen im Ribociclib + Fulvestrant-Arm und 39 Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm. Dies entspricht insgesamt 19 % der gesamten Studienpopulation.

Fulvestrant, welches in der Studie MONALEESA-3 als Vergleichsintervention gegeben wurde, ist nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung zugelassen. Diese Voraussetzung war nicht für alle in die Studie MONALEESA-3 eingeschlossenen Patientinnen erfüllt. Damit stellt Fulvestrant für diese Patientinnen der

Teilpopulation B1 keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der G-BA sieht allerdings für Fragestellung B1 einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigt, Fulvestrant, das in der Studie MONALEESA-3 auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen. Damit sind die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation B1 zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant (im Folgenden als Komparator bezeichnet) relevant.

*Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse*

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

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 in der hier betrachteten Teilpopulation B1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Es ergibt sich jedoch für diesen Endpunkt eine besondere Datenkonstellation, die bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens für die Teilpopulation B1 berücksichtigt wird.

*Morbidität – Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30*

Es zeigt sich in keiner der 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Morbidität – Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Morbidität – Schmerz, erhoben mit dem BPI-SF*

Für den Endpunkt Schmerz erhoben über den BPI-SF liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

*Globaler Gesundheitszustand, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion*

Für den globalen Gesundheitszustand und die 4 Funktionsskalen kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale 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 + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Emotionale Funktion*

Für die Symptomskala emotionale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für die emotionale Funktion bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen – SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*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 + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

*Abbruch wegen UEs*

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

*Nebenwirkungen – Spezifische UEs*

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

Für die spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Aufgrund der Größe der jeweiligen

beobachteten Effekte ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

*UEs: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Bei dem spezifischen UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

**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 Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Fragestellung A1 (initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)***

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt mit beträchtlichem Ausmaß beim Endpunkt Gesamtüberleben, dem eine Reihe von schwerwiegenden sowie schweren Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) mit überwiegend beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß gegenüberstehen.

Die Nebenwirkungen zeigen sich dabei in der hier vorliegenden Teilpopulation A1 insbesondere auch in allen übergeordneten UE-Endpunkten (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4] und Abbruch wegen UEs). Bei den schweren Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) handelt es sich im Wesentlichen um schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter hauptsächlich Neutropenien.

Die negativen Effekte stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in initialer endokriner Therapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

***Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)***

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt mit erheblichem Ausmaß für die Funktionsskala emotionale Funktion in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, dies jedoch nur für Patientinnen ab einem Alter von 65 Jahren. Demgegenüber stehen größtenteils schwere Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) mit beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß, und dies für Patientinnen ab und unter 65 Jahren.

Bei alleiniger Betrachtung der Ergebnisse der Teilpopulation würde sich hieraus in der Abwägung zunächst ein geringerer Nutzen von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant ergeben. Allerdings werden in der hier vorliegenden spezifischen Datenkonstellation zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant. Dabei sind zum vorliegenden Datenschnitt 78 % der für die finale Analyse geplanten Todesfälle erreicht (275 von 351). Die Teilpopulation B1 umfasst lediglich 19 % der Studienpopulation. Es besteht allerdings eine Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den hier vorliegenden Teilpopulationen A1 und B1 sowie der Gesamtpopulation. Eine ähnliche Situation zeigte sich bereits zu dem früheren Datenschnitt der Erstbewertung, damals basierend auf einer deutlich geringeren Anzahl von Todesfällen. In der vorliegenden Datenkonstellation wird daher trotz der deutlichen negativen Effekte in der Gesamtabwägung kein geringerer Nutzen abgeleitet.

Zusammenfassend gibt es deshalb für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber dem Komparator Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

| **Indikation** | **Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]** | **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| **Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs[b]** | | |
| A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen[d] |
| B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten | eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:<br>▪ Tamoxifen<br>oder<br>▪ Anastrozol<br>oder<br>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung[c]<br>oder<br>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist | Zusatznutzen nicht belegt[d] |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
c. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant als Vergleich zu berücksichtigen.
d. Die Studie MONALEESA-3 enthält ausschließlich Daten zum Vergleich gegenüber Fulvestrant. Zudem waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS $\geq 2$ übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor

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 Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen A1 und B1 (Benennung gemäß Erstbewertung A19-06 [2] und dem zugehörigen Addendum A19-45 [4]).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

| **Frage-stellung** | **Indikation** | **Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]** |
|---|---|---|
| **Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs[b]** | | |
| A1 | postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind |
| B1 | postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten | eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:<br>▪ Tamoxifen<br>oder<br>▪ Anastrozol<br>oder<br>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung[c]<br>oder<br>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
c. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant als Vergleich zu berücksichtigen.

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

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

Die Unterteilung nach Therapielinien für das fortgeschrittene Stadium macht keine Aussage über eine etwaige (neo)adjuvante endokrine Therapie für ein früheres Krankheitsstadium. Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst auch (neo)adjuvant vortherapierte Patientinnen. Bei diesen handelt es sich entweder um Patientinnen, bei denen das Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Vortherapie aufgetreten ist oder um Patientinnen mit Rezidiv während oder kurz nach Ende (d. h. ≤ 12 Monate) der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie [2,4]. In der vorliegenden Bewertung werden beide Patientenpopulationen gemäß dem Vorgehen des G-BA im vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren [5] der Fragestellung A1 zugeordnet.

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. Der pU identifizierte dadurch 1 relevante Studie, in der Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant 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 + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| **Studie** | **Studienkategorie** | | | **Verfügbare Quellen** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)** | **Gesponserte Studie[a] (ja / nein)** | **Studie Dritter (ja / nein)** | **Studienbericht (ja / nein [Zitat])** | **Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])** | **Publikation (ja / nein [Zitat])** |
| MONA-LEESA-3 | ja | ja | nein | nein[c] | ja [6-8] | ja [2,4,9-11] |

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.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wird die Studie MONALEESA-3 identifiziert, in der die Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant direkt verglichen wird. Diese Studie ist bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt [2,4], der pU legt mit dem aktuellen Dossier Daten zu einem weiteren Datenschnitt vor. In diese RCT wurden sowohl Frauen eingeschlossen, welche die erste endokrine Therapie (für das fortgeschrittene Stadium) erhalten sollten als auch Frauen, die zuvor bereits eine endokrine Therapie (für das fortgeschrittene Stadium) erhalten hatten.

Der pU nimmt anhand dieser Studie eine Bewertung des Zusatznutzens für die Gesamtheit der postmenopausalen Frauen vor, ohne dabei zwischen den Therapielinien gemäß den Fragestellungen A1 und B1 dieser Nutzenbewertung zu unterscheiden (vgl. Tabelle 4). Dieses Vorgehen entspricht nicht der Festlegung durch den G-BA. Dieser hat vielmehr in den Tragenden Gründen zur Erstbewertung beschrieben hat, dass er eine separate Betrachtung von Daten laut der festgelegten Teilpopulationen weiterhin für sachgerecht hält [5]. Für die vorliegende Bewertung werden daher abweichend von der Argumentation des pU die Daten der jeweiligen Teilpopulation herangezogen.

Die Relevanz der Studie MONALEESA-3 für die beiden Fragestellungen A1 und B1 wird in den Abschnitten 2.4 und 2.5 erläutert.

## 2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium

### 2.4.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

| **Studie** | **Studien-design** | **Population** | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)** | **Studiendauer** | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MONA-LEESA-3 | RCT, doppelblind, parallel | postmenopausale Frauen[b] mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, keine oder maximal eine Vorbehandlung mit endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium | Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)[c]<br>Placebo + Fulvestrant (N = 242)[c]<br><br>Davon relevante Teilpopulationen:<br>▪ Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium<br>▫ Ribociclib + Fulvestrant (n = 374)<br>▫ Placebo + Fulvestrant (n = 198)<br>▪ Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten<br>▫ Ribociclib + Fulvestrant (n = 100)<br>▫ Placebo + Fulvestrant (n = 39) | ▪ Screening: 28 Tage<br>▪ Behandlung: bis Krankheits-progression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder Patientin<br>▪ Beobachtung[d]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie | 175 Zentren in: Australien, Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Jordanien, Kanada, Kolumbien, Korea, Libanon, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Thailand, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich<br><br>06/2015–laufend<br>1. Interimsanalyse: nach 364 PFS-Ereignissen (03.11.2017)<br>2. Interimsanalyse: nach 263 Todesfällen (03.06.2019)<br><br>Ausstehende Analyse:<br>▪ finale Analyse nach Eintreten von 351 Todesfällen | ▪ primär: PFS<br>▪ sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. An der Studie konnten auch Männer teilnehmen, allerdings wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen.
c. insgesamt wurden N = 727 Patientinnen randomisiert. Vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung verstarb eine Patientin, die in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurde.
d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

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

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|---|---|
| MONALEESA-3 | Ribociclib 600 mg Kapseln oral, Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus<br>+<br>Fulvestrant 500 mg i.m., Tag 1 und Tag 15 des 1. Zyklus, danach an Tag 1 jedes weiteren Zyklus | Placebo Kapseln oral, Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus<br>+<br>Fulvestrant 500 mg i.m., Tag 1 und Tag 15 des 1. Zyklus, danach an Tag 1 jedes weiteren Zyklus |
| | <u>Dosisanpassungen:</u><br>Ribociclib / Placebo: Reduktion (auf 400 mg/Tag oder 200 mg/Tag), Unterbrechung oder Abbruch bei Toxizität zulässig<br>Fulvestrant: keine Anpassung erlaubt | |
| | **erlaubte Vorbehandlung:**<br>▪ endokrine Therapie außer Fulvestrant ([neo]adjuvant oder Erstlinie für fortgeschrittenes Stadium)[a]<br>▪ neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie<br>▪ Strahlentherapie ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn<br>▪ palliative begrenzte Strahlentherapie ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn<br>▪ systemische Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn<br>**nicht erlaubte Vorbehandlung:**<br>▪ Chemotherapie, Fulvestrant oder CDK4/6 Inhibitoren<br>▪ jede andere Krebstherapie<br>▪ Anthrazykline (Doxorubicin ≥ 450 mg/m², Epirubicin ≥ 900 mg/m²)<br>**erlaubte Begleitbehandlung:**<br>▪ alle Behandlungen zur Behandlung von UEs, Krebssymptomen und Begleiterkrankungen, soweit nicht anders vermerkt<br>▪ Kortikosteroide als Einzeldosen, topische Anwendung (z. B. Ausschlag), inhalative Sprays (z. B. obstruktive Atemwegserkrankung), Augentropfen oder lokale Injektionen (z. B. intraartikulär)<br>▪ Bisphophonate/Denosumab zur Behandlung von Osteoporose oder zur Prävention von Skelett-bezogenen Ereignissen für Patientinnen mit Knochenmetastasen<br>▪ Hämatopoetische Wachstumsfaktoren<br>▪ palliative Strahlentherapie (außer für Zielläsionen)<br>▪ Kurzzeittherapie (< 5 Tage) mit einer maximalen täglichen Gesamtdosis von 4 mg Dexamethason (z. B. bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Antiemetikum)<br>**nicht erlaubte Begleitbehandlung:**<br>▪ Warfarin oder andere Coumarin-ähnliche Antikoagulantien<br>▪ folgende Substanzen, wenn sie nicht 7 Tage vor dem Zyklus 1 Tag 1 abgesetzt werden konnten:<br>▫ starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4/5, einschließlich Grapefruit, Grapefruit-Hybriden, Pampelmuse, Sternfrucht und Bitterorange<br>▫ Medikamente mit enger therapeutischer Breite mit überwiegender Metabolisierung über CYP3A4/5<br>▫ Medikamente mit bekanntem Risiko für eine QT-Verlängerung<br>▫ pflanzliche Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel ≥ 7 Tage vor Studienbeginn | |

a. Teilpopulation der Patientinnen in Fragestellung A1: endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium ist nicht erlaubt; erlaubt ist eine (neo)adjuvante endokrine Therapie und zwar unabhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs nach Abschluss dieser Therapie (früher oder später als 12 Monate)

CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CYP: Cytochrom P450; i.m.: intramuskulär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Studie MONALEESA-3 ist eine RCT, in der eine Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 727 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 2:1 stratifiziert nach Vorhandensein von Lungen- und Lebermetastasen (ja / nein) und vorheriger endokriner Therapie (siehe unten). Alle Frauen in der Studie befanden sich in der Postmenopause.

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

Für Fragestellung A1 ist eine Teilpopulation der Studie MONALEESA-3 relevant (siehe unten), diese wird im Folgenden als Teilpopulation A1 bezeichnet.

Gemäß Fachinformation wird Fulvestrant bei Patientinnen angewendet, die entweder noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bei denen während oder nach adjuvanter Therapie mit einem Antiöstrogen ein Rezidiv auftrat [12]. Es liegt keine Angabe dazu vor, für wie viele Patientinnen der Teilpopulation A1 diese Voraussetzung nicht zutrifft, weil sie zuletzt eine Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erhalten haben. Für diese Patientinnen wären die Voraussetzungen für eine Fulvestrant-Therapie nicht gegeben. Der G-BA hat allerdings Fulvestrant in dieser Therapiesituation ohne Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Die gesamte Teilpopulation A1 ist daher zur Ableitung des Zusatznutzens relevant. Auch Subgruppenanalysen in Modul 4 B des Dossiers des pU zeigen, dass keine Effektmodifikation nach dem Merkmal vorherige Therapie mit einem Aromatasehemmer (ja vs. nein) besteht.

Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder Abbruch der Therapie aus anderen Gründen. Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe wurden, abgesehen von der oben dargestellten Vorbehandlungssituation, gemäß der aktuellen Fachinformationen verabreicht [12,13].

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

**Für die Bewertung relevante Teilpopulationen der Studie MONALEESA-3**

Der G-BA hat zwischen Patientinnen mit initialer endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium (Fragestellung A1) und Patientinnen mit Progression nach vorheriger endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium (Fragestellung B1) unterschieden [5] und teilweise unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (siehe Tabelle 4). Der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen wird daher für die Fragestellungen A1 und B1 getrennt bewertet.

Dieses Vorgehen weicht von dem des pU ab, der den Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen anhand der gesamten Studienpopulation der Studie MONALEESA-3 gemeinsam ableitet (d. h. ohne nach Therapielinien zu unterscheiden). Dennoch stellt der pU die Ergebnisse separat für die Fragestellungen A1 und B1 ergänzend dar.

Der pU legt im Dossier den folgenden Zuschnitt der Patientenpopulationen vor:

- Patientengruppe A1:
  - Patientinnen, die niemals eine endokrine Therapie erhalten haben und
  - Patientinnen, die eine (neo)adjuvante endokrine Therapie erhalten haben, die mindestens 12 Monate vor Diagnose eines Rezidivs beendet gewesen sein musste und
  - Patientinnen, die während oder < 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten
- Patientengruppe B1:
  - Patientinnen, mit Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie, die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für das fortgeschrittene Stadium einen weiteren Progress erlitten und
  - Patientinnen, die mit metastasiertem Brustkrebs erstmals diagnostiziert wurden und die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für dieses Stadium einen Progress erlitten.

Diese Aufteilung entspricht dem Zuschnitt der Patientenpopulationen gemäß Festlegung des G-BA im vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen [5] und ist damit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Es besteht eine marginale Zahlendiskrepanz zwischen der Angabe des pU zur Anzahl randomisierter Patientinnen für die beiden Teilpopulationen A1 und B1 zwischen dem Addendum zur Erstbewertung [4] und der vorliegenden Befristung, die vom pU nicht erklärt wird. Da die Abweichungen jedoch nur einzelne Patientinnen betreffen, haben diese keine Konsequenz für die Bewertung.

Daher wird für die hier betrachtete Fragestellung A1 die Teilpopulation A1 des vom pU vorgelegten Zuschnitts herangezogen. Diese umfasst 374 Patientinnen im Interventionsarm und

198 Patientinnen im Kontrollarm. Alle folgenden Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Teilpopulation A1, soweit nicht anders vermerkt.

Die Teilpopulation B1 ist für Fragestellung B1 relevant (siehe Abschnitt 2.5).

**Datenschnitte**

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

- 1. Datenschnitt (03.11.2017): geplante Interimsanalyse nach 364 PFS-Ereignissen
- 2. Datenschnitt (03.06.2019): geplante Interimsanalyse nach 263 Todesfällen

Die finale Analyse der Studie MONALEESA-3 ist geplant nach Eintreten von 351 Todesfällen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen Ergebnisse für den 2. 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 in der Studie MONALEESA-3 für die einzelnen Endpunkte.

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

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Geplante Nachbeobachtung** |
|---|---|
| **MONALEESA-3** | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | ▪ bis zum Tod, Studienende, Loss to Follow-up oder vorzeitigem Studienabbruch |
| Morbidität | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | ▪ bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | ▪ bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up |
| Schmerz (BPI-SF) | ▪ bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | ▪ 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 |
| BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala | |

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

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der Teilpopulation A1 der Studie MONALEESA-3.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Charakteristika**<br>**Kategorie** | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N[a] = 374** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N[a] = 198** |
|---|---|---|
| **MONALEESA-3** | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 63 (10) | 63 (11) |
| Region, n (%) | | |
| Asien | 34 (9,1) | 14 (7,1) |
| Europa/Australien[b] | 258 (69,0) | 143 (72,2) |
| Lateinamerika | 5 (1,3) | 3 (1,5) |
| Nordamerika | 59 (15,8) | 31 (15,7) |
| andere | 18 (4,8) | 7 (3,5) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 232 (62,0) | 137 (69,2) |
| 1 | 141 (37,7) | 61 (30,8) |
| fehlend | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%) | | |
| II | k. A. | k. A. |
| III | k. A. | k. A. |
| IV | k. A. | k. A. |
| krankheitsfreies Intervall, n (%) | | |
| de novo | k. A. | k. A. |
| non de novo | k. A. | k. A. |
| ≤ 12 Monate | k. A. | k. A. |
| > 12 Monate | k. A. | k. A. |
| Art der letzten Behandlung, n (%) | | |
| Chemotherapie | k. A. | k. A. |
| endokrine Therapie | k. A. | k. A. |
| Radiotherapie | k. A. | k. A. |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Charakteristika**<br>**Kategorie** | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N[a] = 374** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N[a] = 198** |
|---|---|---|
| Operation (nicht Biopsie) | k. A. | k. A. |
| andere | k. A. | k. A. |
| Setting der letzten Behandlung, n (%) | | |
| adjuvant | k. A. | k. A. |
| neoadjuvant | k. A. | k. A. |
| therapeutisch | k. A. | k. A. |
| palliativ | k. A. | k. A. |
| nicht zutreffend | k. A. | k. A. |
| Lokalisation der Metastasen, n (%) | | |
| Weichgewebe | k. A. | k. A. |
| Brust | k. A. | k. A. |
| Knochen | k. A. | k. A. |
| nur Knochen | k. A. | k. A. |
| viszeral | k. A. | k. A. |
| Lunge | k. A. | k. A. |
| Leber | k. A. | k. A. |
| Lunge oder Leber | k. A. | k. A. |
| ZNS | k. A. | k. A. |
| andere | k. A. | k. A. |
| Haut | k. A. | k. A. |
| Lymphknoten | k. A. | k. A. |
| keine | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch[c], n (%) | 276 (73,8[d]) | 169 (85,4[d]) |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen; keine Angabe, ob diese der Anzahl randomisierter Patientinnen entspricht
b. Es liegen keine Angaben getrennt für Europa und Australien vor.
c. Abbruch der gesamten Studienmedikation; Datenschnitt 03.06.2019; keine Angabe vorhanden, ob Todesfälle enthalten sind oder zu Patientinnen, die die Therapie nicht antraten; keine Angabe von Gründen für einen Therapieabbruch für die Teilpopulation A1 vorhanden; in der Gesamtpopulation war für beide Behandlungsarme eine Krankheitsprogression der Hauptgrund für einen Therapieabbruch
d. eigene Berechnung

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

Der pU stellt für die Patientinnen mit initialer endokriner Therapie für das fortgeschrittene Stadium (Teilpopulation A1) ausschließlich zu den Merkmalen Alter, Region und Allgemein-

zustand (erhoben über ECOG-PS) Angaben dar. Diese sind jeweils zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel 63 Jahre alt und waren deutlich überwiegend in Europa oder Australien. Der Allgemeinzustand war zu Studieneinschluss bei der Mehrheit der Patientinnen uneingeschränkt (ECOG-PS von 0) und ansonsten leicht eingeschränkt (ECOG-PS von 1). Die Studienpopulation besteht ausschließlich aus Frauen.

Für alle anderen Merkmale macht der pU zur relevanten Teilpopulation A1 keine Angabe in Modul 4 B seines Dossiers obwohl diese Merkmale bereits in den vorausgegangenen Bewertungen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant [2,4] dargestellt wurden. Die Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation der Studie MONALEESA-3 finden sich im Addendum zur Erstbewertung in Anhang A [4].

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Beobachtungszeit bei Patientinnen mit initialer endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium (Teilpopulation A1) für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

| **Studie**<br>**Dauer Studienphase**<br>**Endpunktkategorie** | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N = 374[a]** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N = 198** |
|---|---|---|
| **MONALEESA-3** | | |
| Behandlungsdauer | k. A. | k. A. |
| Beobachtungsdauer [Monate] | | |
| Gesamtüberleben | k. A. | k. A. |
| Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | | |
| Median [Min; Max] | 14,7 [k. A.] | 11,2 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Schmerz (BPI-SF) | | |
| Median [Min; Max] | 13,8 [k. A.] | 10,4 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | 12,9 [k. A.] | 9,2 [k. A.] |
| Nebenwirkungen | | |
| Median [Min; Max] | 16,8 [k. A.] | 12,7 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |

a. für Nebenwirkungen N = 373, diese Anzahl an Patientinnen hat mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-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 03.06.2019 keine Angaben vor. Die Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Symptomatik, Schmerz, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen war jeweils im Ribociclib + Fulvestrant-Arm länger als im Placebo + Fulvestrant-Arm. Da diese Endpunkte bis Progression bzw. Behandlungsende erhoben wurden, ist davon auszugehen, dass auch die Behandlungsdauer im Ribociclib + Fulvestrant-Arm länger war als im Placebo + Fulvestrant-Arm. Für die Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben liegen wie für die Behandlungsdauer keine Angaben vor.

**Angaben zu Folgetherapien**

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgebehandlung beginnen. Ein Wechsel der Behandlungen, insbesondere von Placebo zu Ribociclib, war nicht möglich.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten in der Teilpopulation A1 insgesamt 226 der Patientinnen des Ribociclib + Fulvestrant-Arms und 146 des Placebo + Fulvestrant-Arms eine Folgetherapie erhalten. Es erhielten damit von denjenigen Patientinnen, die die Therapie während des Studienzeitraums abgebrochen hatten (Ribociclib + Fulvestrant: n = 276; Placebo + Fulvestrant: n = 169) im Interventionsarm 82 % und im Kontrollarm 86 % eine Folgetherapie. Eine Darstellung jeglicher antineoplastischer Folgetherapien nach Art der Therapie für die Teilpopulation A1 findet sich in Anhang A.3. Eine Auflistung der verabreichten Wirkstoffe ist ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 verfügbar und findet sich in Anhang D.1.

**Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

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

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

| **Studie** | **Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz** | **Verdeckung der Gruppenzuteilung** | **Verblindung** | | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Patientinnen** | **Behandelnde Personen** | | | |
| MONALEESA-3 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

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

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU beschreibt in Modul 4 B, dass die Ergebnisse der Studie MONALEESA-3 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien, da jeweils weit über 80 % der Patientinnen aus Ländern mit hohem medizinischem Versorgungsstandard stammten und kaukasischer Abstammung seien. Zudem zeige sich keine Effektmodifikationen durch das Merkmal Abstammung und die Subgruppe der in Europa, Australien oder Nordamerika beheimateten Patientinnen weiche in den Studienergebnissen nicht von der Gesamtpopulation ab.

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

### 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

#### 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des Instruments European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions(EQ-5D)-Fragebogens
  - Schmerz, erhoben mit dem Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)
  - Abbruch wegen UEs
  - Neutropenie (bevorzugter Begriff [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 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie für die Teilpopulation A1 (Patientinnen mit initialer endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium) Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

| **Studie** | **Endpunkte** | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Gesamtüberleben** | **Symptomatik (EORTC QLQ-C30)** | **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)** | **Schmerz (BPI-SF)** | **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)** | **SUEs** | **Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)** | **Abbruch wegen UEs** | **Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)** | **Weitere spezifische UEs[a]** |
| MONALEESA-3 | ja | ja | nein[b] | nein[b] | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

a. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
b. keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-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

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte liegen keine verwertbaren Auswertungen vor:

- Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS): 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 ≥ 7 beziehungsweise ≥ 10 Punkte vor und verweist dabei auf die Arbeit von Pickard 2007 [14]. Die vom pU gewählten Responsekriterien sind nicht validiert und die Auswertungen folglich nicht verwertbar [15]. Eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse findet sich in Anhang C.1. Es liegen keine Auswertungen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vor.

- Schmerz (erhoben mittels BPI-SF):
  - stärkster Schmerz (Item 3): Die Erfassung des stärksten Schmerzes über den BPI-SF wird als patientenrelevant angesehen. Die vorgelegten Auswertungen des pU sind jedoch nicht verwertbar, da der pU ausschließlich Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 2 Punkte vorlegt. Dieses Responsekriterium wurde dabei durch den pU post hoc gewählt. Der pU legt für den stärksten Schmerz insbesondere die präspezifizierte Auswertung zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nicht vor. Dieses Vorgehen ist, wie bereits in der Erstbewertung [2] beschrieben, nicht adäquat.
  - Schmerzintensität (Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9 a–g): Die Erfassung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch Schmerz über den BPI-SF wird als patientenrelevant angesehen. Die Auswertung der Änderung gegenüber dem Ausgangswert war, wie in der Erstbewertung beschrieben, für die Studie MONALEESA-3 präspezifiziert. Der pU legt für die Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerz jeweils 2 Auswertungen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vor, allerdings ist für keine der Auswertungen eine Dokumentation zum methodischen Vorgehen vorhanden. Je nach Auswertung fehlen beispielsweise Angaben zu verwendetem Modell, verwendetem Test oder zeitlichem Bezug der durch den pU geschätzten Effekte. Für die Auswertung mittels linearem gemischtem Modell ist insbesondere unklar, ob positive oder negative Effekte einen Vorteil für die Intervention bedeuten. Daher sind die vorgelegten Analysen nicht verwertbar.

#### 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in der Teilpopulation A1 (Patientinnen mit initialer endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

| **Studie** | **Studienebene** | **Endpunkte** | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Gesamtüberleben** | **Symptomatik (EORTC QLQ-C30 )** | **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)** | **Schmerz (BPI-SF)** | **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)** | **SUEs** | **Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)** | **Abbruch wegen UE** | **Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)** | **Weitere spezifische UEs[a]** |
| MONALEESA-3 | N | N | H[b] | –[c] | –[c] | H[b] | H[b] | H[b] | N[d] | H[b] | H[b] |

a. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
b. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
c. keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
d. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses 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 stimmt mit der des pU überein, der jedoch das Verzerrungspotenzial auf Basis der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 bewertet.

#### 2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant als initiale endokrine Therapie 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.1 dargestellt. Die Tabellen mit den Ergebnissen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang A.2.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | | | | |
| **Mortalität** | | | | | |
| Gesamtüberleben | 374 | n. e. [42,48; n. b.]<br>123 (32,9) | 198 | 40,0 [37,42; 45,08]<br>89 (44,9) | 0,71 [0,54; 0,94]; 0,015 |
| **Morbidität** | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[d, e] | | | | | |
| Fatigue | 374 | 38,8 [35,81; n. b.]<br>108 (28,9) | 198 | 36,0 [28,42; n. b.]<br>57 (28,8) | 0,89 [0,64; 1,22]; 0,467 |
| Übelkeit / Erbrechen | 374 | n. e.<br>12 (3,2) | 198 | n. e.<br>4 (2,0) | 1,34 [0,43; 4,18]; 0,610 |
| Schmerzen | 374 | 41,9 [39,82; n. b.]<br>79 (21,1) | 198 | n. e.<br>31 (15,7) | 1,19 [0,79; 1,81]; 0,409 |
| Dyspnoe | 374 | n. e.<br>20 (5,3) | 198 | 41,4 [38,90; n. b.]<br>13 (6,6) | 0,70 [0,35; 1,41]; 0,313 |
| Schlaflosigkeit | 374 | n. e.<br>32 (8,6) | 198 | n. e. [38,90; n. b.]<br>14 (7,1) | 1,02 [0,55; 1,92]; 0,940 |
| Appetitverlust | 374 | n. e.<br>23 (6,1) | 198 | n. e.<br>5 (2,5) | 2,20 [0,83; 5,79]; 0,103 |
| Obstipation | 374 | n. e.<br>17 (4,5) | 198 | n. e.<br>6 (3,0) | 1,40 [0,55; 3,56]; 0,479 |
| Diarrhö | 374 | n. e.<br>6 (1,6) | 198 | n. e.<br>0 (0) | –[f]; 0,082 |

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |
| Gesundheitszustand | | | | | |
| EQ-5D VAS | | | keine verwertbaren Daten | | |
| Schmerz | | | | | |
| BPI-SF | | | keine verwertbaren Daten | | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[e, g] | | | | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 374 | 35,9 [30,42; 42,35]; 124 (33,2) | 198 | 33,4 [24,87; 35,98]; 63 (31,8) | 0,90 [0,67; 1,23]; 0,509 |
| körperliche Funktion | 374 | 38,7 [34,60; n. b.] 107 (28,6) | 198 | 35,9 [27,63; n. b. ] 57 (28,8) | 0,84 [0,61; 1,17]; 0,305 |
| Rollenfunktion | 374 | 37,7 [33,08; 41,43] 122 (32,6) | 198 | 35,9 [30,62; n. b.] 48 (24,2) | 1,18 [0,84; 1,65]; 0,334 |
| emotionale Funktion | 374 | 38,2 [35,91; 41,86] 109 (29,1) | 198 | 33,1 [27,66; 41,72] 58 (29,3) | 0,81 [0,59; 1,12]; 0,197 |
| kognitive Funktion | 374 | 39,6 [33,91; n. b.] 114 (30,5) | 198 | 36,1 [34,89; n. b.] 51 (25,8) | 1,10 [0,79; 1,54]; 0,571 |
| soziale Funktion | 374 | 41,4 [35,91; n. b.] 99 (26,5) | 198 | 38,8 [34,89; n. b.] 40 (20,2) | 1,15 [0,80; 1,66]; 0,457 |
| **Nebenwirkungen** | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 374 | 0,3 [0,16; 0,30] 369 (98,9) | 198 | 0,4 [0,33; 0,49] 190 (96,0) | – |
| SUEs | 374 | 44,2 [36,24; n. b.] 122 (32,7) | 198 | n. e. 41 (20,7) | 1,50 [1,05; 2,14]; 0,024 |
| schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) | 374 | 1,9 [1,12; 1,97] 305 (81,8) | 198 | 28,1 [21,85; n. b.] 72 (36,4) | 3,90 [3,01; 5,05]; < 0,001 |
| Abbruch wegen UEs[h] | 374 | n. e. 58 (15,5) | 198 | n. e. 13 (6,6) | 2,39 [1,31; 4,36]; 0,003 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4) | 373 | 15,7 [10,15; 34,07] 180 (48,3) | 198 | n. e. 6 (3,0) | 21,28 [9,43; 48,02]; < 0,001 |
| darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4) | 373 | 20,1 [11,99; n. b.] 171 (45,8) | 198 | n. e. 2 (1,0) | 59,73 [14,82; 240,85]; < 0,001 |

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |
| Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3–4) | 373 | n. e. [34,04; n. b.]<br>136 (36,5) | 198 | n. e.<br>13 (6,6) | 6,36 [3,60; 11,23]; < 0,001 |
| Augenerkrankungen (SOC, UEs) | 373 | n. e.<br>86 (23,1) | 198 | n. e.<br>20 (10,1) | 2,29 [1,41; 3,73]; < 0,001 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes (SOC, UEs) | 373 | 5,1 [3,91; 8,25]<br>223 (59,8) | 198 | n. e. [31,67; n. b.]<br>56 (28,3) | 2,81 [2,09; 3,77]; < 0,001 |

a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
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.
e. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.
f. Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar
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.
h. Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet

BPI-SF: Brief Pain Index – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-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**

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

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zum selben Ergebnis kommt.

**Morbidität**

***Symptomatik, erhoben über die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Endpunkte der Symptomatik wurden in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation zu diesem Ergebnis kommt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse für die Gesamtpopulation zu diesem Ergebnis kommt.

***Schmerz (BPI-SF)***

Für den Endpunkt Schmerz erhoben über den BPI-SF liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse für die Gesamtpopulation zu diesem Ergebnis kommt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

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

Für keine der 5 Funktionsskalen noch für den globalen Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU, der auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation für die emotionale Funktion einen Zusatznutzen ableitet und für diese Skala trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit annimmt.

**Nebenwirkungen**

***SUEs***

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

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation ebenfalls einen größeren Schaden ableitet.

***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 + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des beobachteten Effektes und des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf (siehe Abbildung 17) ergibt sich für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation ebenfalls einen größeren Schaden ableitet.

***Abbruch wegen UEs***

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

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation ebenfalls einen größeren Schaden ableitet.

***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: schwere Neutropenien) sowie Untersuchungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte und des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf (siehe Abbildung 19, Abbildung 20 und Abbildung 21) ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

*UEs: Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Bei den spezifischen UEs Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergeben sich für diese Endpunkte jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Die weicht von der Einschätzung des pU ab, der andere spezifischen UEs betrachtet.

#### 2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 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 betrachtet die Gesamtpopulation und zieht für diese bei keinem Endpunkt die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen in den jeweiligen Subgruppen sind in Anhang A.1 dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

| **Studie**<br>**Endpunkt**<br>**Merkmal**<br>**Subgruppe** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]** | **p-Wert[c]** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | | | | | |
| schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) | | | | | | |
| Alter | | | | | | |
| < 65 Jahre | 210 | 1,9 [1,05; 1,97]<br>174 (82,9) | 102 | n. e. [22,97; n. b.]<br>28 (27,5) | 5,33 [3,56; 7,97] | < 0,001 |
| ≥ 65 Jahre | 163 | 1,9 [0,95; 2,83]<br>131 (80,4) | 96 | 28,0 [11,99; 33,45]<br>44 (45,8) | 3,05 [2,14; 4,34] | < 0,001 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,030[d] |

a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
d. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

## Nebenwirkungen

### *Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es zeigt sich in beiden Subgruppen (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. In beiden Subgruppen stimmen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß mit den Ergebnissen in der gesamten relevanten Teilpopulation A1 überein. Daher werden in der vorliegenden Konstellation zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation A1 herangezogen.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse der Gesamtpopulation ebenfalls keine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter identifiziert.

### 2.4.3 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 [16].

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

#### 2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 24).

**Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen**

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

***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen zum aktuellen Datenschnitt vom 03.06.2019 keine Informationen zum Anteil an SUEs oder schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) vor. In der Erstbewertung A19-06 [2] zum früheren Datenschnitt (03.11.2017) wurde der Endpunkt Abbruch wegen UEs als schwerwiegend / schwer eingestuft. Diese Einschätzung beruhte darauf, dass die Ereignisse, welche in den Endpunkt eingingen, in der Gesamtpopulation überwiegend schwer (CTCAE-Grad 3–4) waren. Für die vorliegende Bewertung liegen keine Angaben vor, die eine abweichende Einstufung begründen. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

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

***Spezifische UEs (Augenerkrankungen, 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 + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant**<br>**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD**<br>**Effektschätzung [95 %-KI];**<br>**p-Wert**<br>**Wahrscheinlichkeit[a]** | **Ableitung des Ausmaßes[b]** |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Gesamtüberleben | n. e. vs. 40,0<br>HR: 0,71 [0,54; 0,94]<br>p = 0,015<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: Mortalität<br>$0{,}85 \leq KI_o < 0{,}95$<br>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| **Morbidität** | | |
| **Symptomatik** | | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | | |
| Fatigue | 38,8 vs. 36,0<br>HR: 0,89 [0,64; 1,22]<br>p = 0,467 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit / Erbrechen | n. e. vs. n. e.<br>HR: 1,34 [0,43; 4,18]<br>p = 0,610 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerzen | 41,9 vs. n. e.<br>HR: 1,19 [0,79; 1,81]<br>p = 0,409 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Dyspnoe | n. e. vs. 41,4<br>HR: 0,70 [0,35; 1,41]<br>p = 0,313 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schlaflosigkeit | n. e. vs. n. e.<br>HR: 1,02 [0,55; 1,92]<br>p = 0,940 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Appetitverlust | n. e. vs. n. e.<br>HR: 2,20 [0,83; 5,79]<br>p = 0,103 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Obstipation | n. e. vs. n. e.<br>HR: 1,40 [0,55; 3,56]<br>p = 0,479 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Diarrhö | n. e. vs. n. e.<br>Ereignisanteile: 1,6 % vs. 0 %<br>HR: –[c]<br>p = 0,082 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt[d] |
| **Gesundheitszustand** | | |
| EQ-5D VAS | keine verwertbaren Daten | |
| **Schmerz** | | |
| BPI-SF | keine verwertbaren Daten | |

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant**<br>**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD**<br>**Effektschätzung [95 %-KI];**<br>**p-Wert**<br>**Wahrscheinlichkeit[a]** | **Ableitung des Ausmaßes[b]** |
|---|---|---|
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 35,9 vs. 33,4<br>HR: 0,90 [0,67; 1,23]<br>p = 0,509 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| körperliche Funktion | 38,7 vs. 35,9<br>HR: 0,84 [0,61; 1,17]<br>p = 0,305 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Rollenfunktion | 37,7 vs. 35,9<br>HR: 1,18 [0,84; 1,65]<br>p = 0,334 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| emotionale Funktion | 38,2 vs. 33,1<br>HR: 0,81 [0,59; 1,12]<br>p = 0,197 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| kognitive Funktion | 39,6 vs. 36,1<br>HR: 1,10 [0,79; 1,54]<br>p = 0,571 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| soziale Funktion | 41,4 vs. 38,8<br>HR: 1,15 [0,80; 1,66]<br>p = 0,457 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| **Nebenwirkungen** | | |
| SUEs | 44,2 vs. n. e.<br>HR: 1,50 [1,05; 2,14]<br>HR: 0,67 [0,47; 0,95][e]<br>p = 0,024<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$<br>höherer Schaden, Ausmaß: gering |
| schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) | 1,9 vs. 28,1<br>HR: 3,90 [3,01; 5,05]<br>HR: 0,26 [0,20; 0,33][e]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$KI_o < 0{,}75$, Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs[f] | n. e. vs. n. e.<br>HR: 2,39 [1,31; 4,36]<br>HR: 0,42 [0,23; 0,76][e]<br>p = 0,003<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$0{,}75 \leq KIo < 0{,}90$<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant**<br>**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD**<br>**Effektschätzung [95 %-KI];**<br>**p-Wert**<br>**Wahrscheinlichkeit[a]** | **Ableitung des Ausmaßes[b]** |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4) | 15,7 vs. n. e.<br>HR: 21,28 [9,43; 48,02]<br>HR: 0,05 [0,02; 0,11][e]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$KI_o$ < 0,75, Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| darin enthalten:<br>Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4) | 20,1 vs. n. e.<br>HR: 59,73 [14,82; 240,85]<br>HR: 0,02 [0,00; 0,07][e]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis | |
| Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3–4) | n. e. vs. n. e.<br>HR: 6,36 [3,60; 11,23]<br>HR: 0,16 [0,09; 0,28][e]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$KI_o$ < 0,75, Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Augenerkrankungen (SOC, UEs) | n. e. vs. n. e.<br>HR: 2,29 [1,41; 3,73]<br>HR: 0,44 [0,27; 0,71][e]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen<br>$KI_o$ < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) | 5,1 vs. n. e.<br>HR: 2,81 [2,09; 3,77]<br>HR: 0,36 [0,27; 0,48][e]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen<br>$KI_o$ < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls ($KI_o$)
c. Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar
d. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist der p-Wert maßgeblich.
e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
f. Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, $KI_o$: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Differenz der über die Zeit gebildeten Mittel der Änderungen; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

#### 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 25 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 Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

| **Positive Effekte** | **Negative Effekte** |
|---|---|
| Mortalität<br>▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich | – |
| – | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering<br>▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich<br>▪ schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich<br>▫ spezifische UEs (CTCAE-Grad 3–4):<br>- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) sowie Untersuchungen: jeweils Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich |
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen<br>▪ spezifische UEs:<br>▫ Augenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt mit beträchtlichem Ausmaß beim Endpunkt Gesamtüberleben, dem eine Reihe von schwerwiegenden sowie schweren Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) mit überwiegend beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß gegenüberstehen.

Die Nebenwirkungen zeigen sich dabei in der hier vorliegenden Teilpopulation A1 insbesondere auch in allen übergeordneten UE-Endpunkten (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4] und Abbruch wegen UEs). Bei den schweren Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) handelt es sich im Wesentlichen um schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter hauptsächlich Neutropenien. Darüber hinaus besteht jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen höheren Schaden bei den Endpunkten Augenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Die negativen Effekte stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in initialer endokriner Therapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## 2.5 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten

### 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Die Angaben zur Informationsbeschaffung und zum Studienpool befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung. Der pU identifiziert für die Fragestellung B1 ebenfalls die Studie MONALEESA-3 zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant. Abweichend von der Einschätzung des pU ist auch für die Fragestellung B1 nur eine Teilpopulation der Studie MONALEESA-3 relevant (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4).

Der G-BA hat Fulvestrant auch für die postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, als eine mögliche Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt, allerdings, entsprechend der Zulassung von Fulvestrant, nur für diejenigen Patientinnen mit Rezidiv oder Progression nach einer Antiöstrogenbehandlung. Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele postmenopausale Patientinnen. die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten, zulassungskonform vorbehandelt wurden. Allerdings ist aus der Erstbewertung bekannt, dass es auch Patientinnen gab, die als letzte endokrine Therapie vor Studieneinschluss einen Aromatasehemmer erhalten haben. Die damalige Bewertung bezog sich zwar auf eine andere Operationalisierung der relevanten Teilpopulation für die vorliegende Fragestellung. Es ist dennoch davon auszugehen, dass nicht für alle in die Studie MONALEESA-3 eingeschlossenen Patientinnen, die Zulassungsvoraussetzungen für eine Therapie mit Fulvestrant erfüllt waren. und Fulvestrant für diese Patientinnen der Teilpopulation B1 keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Der G-BA sieht allerdings für Fragestellung B1 einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigt, Fulvestrant, das in der Studie MONALEESA-3 auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.2). Damit sind die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation B1 zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant (im Folgenden als Komparator bezeichnet) relevant [5]. Subgruppenanalysen in Modul 4 B des Dossiers des pU zeigen darüber hinaus, dass keine Effektmodifikation nach dem Merkmal vorherige Therapie mit einem Aromatasehemmer (ja vs. nein) besteht.

#### 2.5.1.1 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika, Informationen zu Datenschnitten und die geplante Nachbeobachtung von Endpunkten in der Studie MONALEESA-3 sind ausführlich in Abschnitt 2.4.1 beschrieben. Dort findet sich außerdem die Operationalisierung der Teilpopulationen A1 und B1 für die vorliegende Nutzenbewertung.

Die Teilpopulation B1 der Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung im fortgeschrittenen Stadium der Studie MONALEESA-3 umfasst 100 Frauen im Ribociclib + Fulvestrant-Arm und 39 Frauen im Placebo + Fulvestrant-Arm (2:1-Randomisierung). Dies entspricht insgesamt etwa 19 % der Studienpopulation (Interventionsarm: 21 %; Kontrollarm: 16 %).

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der Teilpopulation B1 der Studie MONALEESA-3.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Charakteristika**<br>**Kategorie** | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N[a] = 100** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N[a] = 39** |
|---|---|---|
| **MONALEESA-3** | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 66 (9) | 62 (11) |
| Region, n (%) | | |
| Asien | 6 (6,0) | 2 (5,1) |
| Europa/Australien | 81 (81,0) | 26 (66,7) |
| Lateinamerika | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Nordamerika | 9 (9,0) | 11 (28,2) |
| andere | 3 (3,0) | 0 (0) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 71 (71,0) | 19 (48,7) |
| 1 | 29 (29,0) | 20 (51,3) |
| Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%) | | |
| II | k. A. | k. A. |
| III | k. A. | k. A. |
| IV | k. A. | k. A. |
| krankheitsfreies Intervall, n (%) | | |
| de novo | k. A. | k. A. |
| non de novo | k. A. | k. A. |
| ≤ 12 Monate | k. A. | k. A. |
| > 12 Monate | k. A. | k. A. |
| Art der letzten Behandlung, n (%) | | |
| Chemotherapie | k. A. | k. A. |
| endokrine Therapie | k. A. | k. A. |
| Radiotherapie | k. A. | k. A. |
| Operation (nicht Biopsie) | k. A. | k. A. |
| andere | k. A. | k. A. |

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Charakteristika**<br>**Kategorie** | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N[a] = 100** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N[a] = 39** |
|---|---|---|
| Setting der letzten Behandlung, n (%) | | |
| adjuvant | k. A. | k. A. |
| neoadjuvant | k. A. | k. A. |
| therapeutisch | k. A. | k. A. |
| palliativ | k. A. | k. A. |
| nicht zutreffend | k. A. | k. A. |
| Lokalisation der Metastasen, n (%) | | |
| Weichgewebe | k. A. | k. A. |
| Brust | k. A. | k. A. |
| Knochen | k. A. | k. A. |
| nur Knochen | k. A. | k. A. |
| viszeral | k. A. | k. A. |
| Lunge | k. A. | k. A. |
| Leber | k. A. | k. A. |
| Lunge oder Leber | k. A. | k. A. |
| ZNS | k. A. | k. A. |
| andere | k. A. | k. A. |
| Haut | k. A. | k. A. |
| Lymphknoten | k. A. | k. A. |
| keine | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch[b], n (%) | 80 (80,0[c]) | 37 (94,9[c]) |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen; keine Angabe, ob diese der Anzahl randomisierter Patientinnen entspricht
b. Abbruch der gesamten Studienmedikation; Datenschnitt 03.06.2019; keine Angabe vorhanden, ob Todesfälle enthalten sind oder zu Patientinnen, die die Therapie nicht antraten; keine Angabe von Gründen für einen Therapieabbruch für die Teilpopulation B1 vorhanden; in der Gesamtpopulation war für beide Behandlungsarme eine Krankheitsprogression der Hauptgrund für einen Therapieabbruch
c. eigene Berechnung

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

Der pU stellt auch für die Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten (Teilpopulation B1), ausschließlich zu den Merkmalen Alter, Region und Allgemeinzustand (erhoben über ECOG-PS) Angaben dar. Diese sind jeweils zwischen den Behandlungsgruppen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel 65 Jahre alt und waren überwiegend in Europa oder Australien. Der Allgemeinzustand der

Patientinnen war zu Studieneinschluss entweder uneingeschränkt (ECOG-PS von 0) oder leicht eingeschränkt (ECOG-PS von 1). Die Studienpopulation besteht ausschließlich aus Frauen.

Für alle anderen Merkmale macht der pU zur Teilpopulation B1 keine Angabe in Modul 4 B seines Dossiers obwohl diese Merkmale bereits in den vorausgegangenen Bewertungen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant [2,4] dargestellt wurden. Die Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation der MONALEESA-3 finden sich im Addendum zur Erstbewertung in Anhang A [4].

**Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 19 zeigt die medianen Beobachtungszeit bei Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium (Teilpopulation B1) für einzelne Endpunkte.

Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Studie**<br>**Dauer Studienphase**<br>**Endpunktkategorie** | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N = 100** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N = 39** |
|---|---|---|
| **MONALEESA-3** | | |
| Behandlungsdauer | k. A | k. A |
| Beobachtungsdauer [Monate] | | |
| Gesamtüberleben | k. A | k. A |
| Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | | |
| Median [Min; Max] | 12,9 [k. A.] | 7,4 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Schmerz (BPI-SF) | | |
| Median [Min; Max] | 11,2 [k. A.] | 7,4 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | 10,5 [k. A.] | 7,4 [k. A.] |
| Nebenwirkungen | | |
| Median [Min; Max] | 13,7 [k. A.] | 10,2 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-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 03.06.2019 keine Angaben vor. Die Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Symptomatik, Schmerz, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen war jeweils im Ribociclib + Fulvestrant-Arm länger als im Placebo + Fulvestrant-Arm. Da diese Endpunkte

bis Progression bzw. Behandlungsende erhoben wurden, ist davon auszugehen, dass auch die Behandlungsdauer im Ribociclib + Fulvestrant-Arm länger war als im Placebo + Fulvestrant-Arm. Für die Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben liegen wie für die Behandlungsdauer keine Angaben vor.

**Angaben zu Folgetherapien**

Die Vorgaben zu Folgetherapien für die Studie MONALEESA-3 sind in Abschnitt 2.4.1 beschreiben. Eine Darstellung jeglicher antineoplastischer Folgetherapien nach Art der Therapie für die Teilpopulation B1 findet sich in Anhang B.3.

**Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) für die Studie MONALEESA-3 wird als niedrig eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.4.1, Tabelle 11).

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

### 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

#### 2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
  - Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D-Fragebogens
  - Schmerz erhoben mit dem BPI-SF
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - 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 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 20 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie für die Teilpopulation B1 (Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium) Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 20: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1:postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Studie** | **Endpunkte** | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Gesamtüberleben** | **Symptomatik (EORTC QLQ-C30)** | **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)** | **Schmerz (BPI-SF)** | **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)** | **SUEs** | **Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)** | **Abbruch wegen UEs** | **Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)** | **Weitere spezifische UEs[a]** |
| MONALEESA-3 | ja | ja | nein[b] | nein[b] | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

a. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
b. keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-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

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Schmerz (BPI-SF) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Die ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Gesundheitszustand findet sich für die Teilpopulation B1 (Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium) in Anhang C.2.

#### 2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 21 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in der Teilpopulation B1 (Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium).

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Studie** | | **Endpunkte** | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studienebene** | **Gesamtüberleben** | **Symptomatik (EORTC QLQ-C30)** | **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)** | **Schmerz (BPI-SF)** | **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)** | **SUEs** | **Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)** | **Abbruch wegen UEs** | **Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4)** | **Weitere spezifische UEs[a]** |
| MONALEESA-3 | N | N | H[b] | –[c] | –[c] | H[b] | H[b] | H[b] | N[d] | H[b] | H[b] |

a. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
b. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
c. keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.4.2.1 und 2.5.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
d. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses 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 stimmt mit der des pU überein, der jedoch das Verzerrungspotenzial auf Basis der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 bewertet.

#### 2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 22 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, 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 B.1 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.2.

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | | | | |
| **Mortalität** | | | | | |
| Gesamtüberleben | 100 | n. e. [32,89; n. b.]<br>42 (42,0) | 39 | 35,4 [20,50; n. b.]<br>18 (46,2) | 0,70 [0,40; 1,24]; 0,226 |
| **Morbidität** | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[d, e] | | | | | |
| Fatigue | 100 | 38,7 [19,68; n. b.]<br>30 (30,0) | 39 | 28,0 [9,20; n. b.]<br>9 (23,1) | 0,90 [0,42; 1,93]; 0,779 |
| Übelkeit / Erbrechen | 100 | n. e.<br>1 (1,0) | 39 | n. e.<br>2 (5,1) | 0,21 [0,02; 2,38]; 0,165 |
| Schmerzen | 100 | n. e. [31,90; n. b.]<br>20 (20,0) | 39 | n. e. [12,98; n. b.]<br>9 (23,1) | 0,61 [0,27; 1,36]; 0,227 |
| Dyspnoe | 100 | n. e.<br>3 (3,0) | 39 | 35,9 [19,32; 35,91]<br>3 (7,7) | 0,29 [0,06; 1,50]; 0,120 |
| Schlaflosigkeit | 100 | n. e.<br>10 (10,0) | 39 | n. e.<br>4 (10,3) | 0,80 [0,25; 2,62]; 0,714 |
| Appetitverlust | 100 | n. e.<br>3 (3,0) | 39 | n. e.<br>0 (0) | –[f]; 0,357 |
| Obstipation | 100 | n. e.<br>3 (3,0) | 39 | n. e.<br>2 (5,1) | 0,36 [0,05; 2,61]; 0,291 |
| Diarrhö | 100 | n. e.<br>0 (0) | 39 | n. e.<br>0 (0) | – |
| Gesundheitszustand | | | | | |
| EQ-5D VAS | keine verwertbaren Daten | | | | |
| Schmerz | | | | | |
| BPI-SF | keine verwertbaren Daten | | | | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[e, g] | | | | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 100 | n. e. [19,35; n. b.]<br>26 (26,0) | 39 | 16,7 [11,83; 35,91]<br>15 (38,5) | 0,53 [0,28; 1,02]; 0,056 |
| körperliche Funktion | 100 | 38,7 [35,81; n. b.]<br>26 (26,0) | 39 | 16,7 [13,90; n. b.]<br>12 (30,8) | 0,52 [0,26; 1,07]; 0,072 |

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |
| Rollenfunktion | 100 | 30,5 [22,01; 38,74]<br>31 (31,0) | 39 | 24,9 [14,95; n. b.]<br>9 (23,1) | 0,93 [0,43; 1,99]; 0,873 |
| emotionale Funktion | 100 | n. e. [24,94; n. b.]<br>24 (24,0) | 39 | 22,6 [9,23; 27,96]<br>15 (38,5) | 0,46 [0,24; 0,88]; 0,017 |
| kognitive Funktion | 100 | 35,9 [22,11; n. b.]<br>29 (29,0) | 39 | 30,4 [14,78; n. b.]<br>7 (17,9) | 1,15 [0,49; 2,65]; 0,760 |
| soziale Funktion | 100 | 38,7 [30,92; n. b.]<br>26 (26,0) | 39 | 16,7 [11,20; 27,96]<br>13 (33,3) | 0,51 [0,26; 1,02]; 0,054 |
| **Nebenwirkungen** | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 100 | 0,3 [0,13; 0,49]<br>100 (100) | 39 | 0,2 [0,07; 0,82]<br>37 (94,9) | - |
| SUEs | 100 | 38,5 [22,28; n. b.]<br>36 (36,0) | 39 | n. e.<br>6 (15,4) | 2,06 [0,86; 4,95]; 0,099 |
| schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) | 100 | 1,7 [0,95; 3,84]<br>81 (81,0) | 39 | n. e. [9,63; n. b.]<br>11 (28,2) | 3,94 [2,08; 7,46]; < 0,001 |
| Abbruch wegen UEs[h] | 100 | n. e.<br>24 (24,0) | 39 | n. e.<br>2 (5,1) | 4,73 [1,11; 20,12]; 0,021 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4) | 100 | 15,7 [7,36; n. b.]<br>48 (48,0) | 39 | n. e.<br>2 (5,1) | 11,74 [2,84; 48,47]; < 0,001 |
| darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4) | 100 | n. e. [15,70; n. b.]<br>39 (39,0) | 39 | n. e.<br>0 (0) | –[f]; < 0,001 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) | 100 | 7,2 [4,44; 11,76]<br>56 (56,0) | 39 | n. e. [21,82; n. b.]<br>8 (20,5) | 2,91 [1,38; 6,13]; 0,003 |

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |

a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
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.
e. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt
f. Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar
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.
h. Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet

BPI-SF: Brief Pain Index – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-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**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der hier betrachteten Teilpopulation B1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Es ergibt sich jedoch für diesen Endpunkt eine besondere Datenkonstellation, die bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens für die Teilpopulation B1 berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 2.5.3.2).

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Teilpopulation B1 nicht in einer separaten Fragestellung betrachtet und für alle postmenopausalen Patientinnen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 einen Zusatznutzen ableitet.

**Morbidität**

***Symptomatik, erhoben über die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Endpunkte der Symptomatik wurden in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation zu diesem Ergebnis kommt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.4.2.1 und 2.5.2.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse für die Gesamtpopulation zu diesem Ergebnis kommt.

***Schmerz (BPI-SF)***

Für den Endpunkt Schmerz erhoben über den BPI-SF liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.4.2.1 und 2.5.2.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse für die Gesamtpopulation zu diesem Ergebnis kommt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

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

*Emotionale Funktion*

Für die Symptomskala emotionale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für die emotionale Funktion bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht insofern der des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation für die emotionale Funktion ebenfalls einen Zusatznutzen ableitet und aber für diese Skala trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit annimmt.

*Alle anderen Skalen*

Bei allen anderen Funktionsskalen (kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) sowie dem globalen Gesundheitszustand zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

**Nebenwirkungen**

***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation einen größeren Schaden ableitet.

***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 + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation einen größeren Schaden ableitet.

***Abbruch wegen UEs***

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation einen größeren Schaden ableitet.

***Spezifische UEs***

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

Für die spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte und des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf (siehe Abbildung 44 und Abbildung 45) ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

*UEs: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Bei dem spezifischen UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Die weicht von der Einschätzung des pU ab, der andere spezifischen UEs betrachtet.

#### 2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das folgende Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 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 betrachtet die Gesamtpopulation und zieht für diese bei keinem Endpunkt die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Tabelle 23 fasst die Subgruppenergebnisse von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen in den jeweiligen Subgruppen sind in Anhang B.1 dargestellt.

Tabelle 23: Subgruppen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Studie**<br>**Endpunkt**<br>**Merkmal**<br>**Subgruppe** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]** | **p-Wert[c]** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis Verschlechterung[d, e] | | | | | | |
| Emotionale Funktion | | | | | | |
| Alter | | | | | | |
| < 65 Jahre | 41 | n. e. [11,3; n. b.]<br>12 (29,3) | 23 | 28,0 [22,8; n. b.]<br>6 (26,1) | 0,96 [0,35; 2,67] | 0,944 |
| ≥ 65 Jahre | 59 | n. e. [24,9; n. b.]<br>12 (20,3) | 16 | 9,3 [1,9; 22,6]<br>9 (56,3) | 0,19 [0,08; 0,48] | < 0,001 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,012[f] |

a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
d. 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.
e. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.
f. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell

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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

***EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)***

*Emotionale Funktion*

Für die Funktionsskala emotionale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant, 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 Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht insofern der des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation für die emotionale Funktion ebenfalls einen Zusatznutzen ableitet, aber für diese Skala trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit annimmt.

### 2.5.3 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 [16].

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.

#### 2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.5.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 24).

**Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu 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.

***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen zum aktuellen Datenschnitt vom 03.06.2019 keine Informationen zum Anteil an SUEs oder schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) vor. In der Erstbewertung A19-06 [2] zum früheren Datenschnitt (03.11.2017) wurde der Endpunkt Abbruch wegen UEs als schwerwiegend / schwer eingestuft. Diese Einschätzung beruhte darauf, dass die Ereignisse, welche in den Endpunkt eingingen, in der Gesamtpopulation überwiegend schwer (CTCAE-Grad 3–4) waren. Für die vorliegende Bewertung liegen keine

Angaben vor, die eine abweichende Einstufung begründen. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

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

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

Die aufgetretenen Ereignisse des spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend / nicht schwer. Der Endpunkt wird 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 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt**<br>**Effektmodifikator**<br>**Subgruppe** | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant**<br>**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD**<br>**Effektschätzung [95 %-KI];**<br>**p-Wert**<br>**Wahrscheinlichkeit**[a] | **Ableitung des Ausmaßes**[b] |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Gesamtüberleben | n. e. vs. 35,4<br>HR: 0,70 [0,40; 1,24]<br>p = 0,226 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| **Morbidität** | | |
| **Symptomatik** | | |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | | |
| Fatigue | 38,7 vs. 28,0<br>HR: 0,90 [0,42; 1,93]<br>p = 0,779 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit / Erbrechen | n. e. vs. n. e.<br>HR: 0,21 [0,02; 2,38]<br>p = 0,165 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerzen | n. e. vs. n. e.<br>HR: 0,61 [0,27; 1,36]<br>p = 0,227 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Dyspnoe | n. e. vs. 35,9<br>HR: 0,29 [0,06; 1,50]<br>p = 0,120 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schlaflosigkeit | n. e. vs. n. e.<br>HR: 0,80 [0,25; 2,62]<br>p = 0,714 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Appetitverlust | n. e. vs. n. e.<br>Ereignisanteile: 3,0 % vs. 0 %<br>HR: –[c]<br>p = 0,357 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt[d] |
| Obstipation | n. e. vs. n. e.<br>HR: 0,36 [0,05; 2,61]<br>p = 0,291 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Diarrhö | n. e. vs. n. e.<br>Ereignisanteile: 0 % vs. 0 %<br>HR: –<br>p: – | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt**<br>**Effektmodifikator**<br>**Subgruppe** | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant**<br>**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD**<br>**Effektschätzung [95 %-KI];**<br>**p-Wert**<br>**Wahrscheinlichkeit[a]** | **Ableitung des Ausmaßes[b]** |
|---|---|---|
| **Gesundheitszustand** | | |
| EQ-5D VAS | keine verwertbaren Daten | |
| **Schmerz** | | |
| BPI-SF | keine verwertbaren Daten | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung | | |
| globaler Gesundheitsstatus | n. e. vs. 16,7<br>HR: 0,53 [0,28; 1,02]<br>p = 0,056 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| körperliche Funktion | 38,7 vs. 16,7<br>HR: 0,52 [0,26; 1,07]<br>p = 0,072 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Rollenfunktion | 30,5 vs. 24,9<br>HR: 0,93 [0,43; 1,99]<br>p = 0,873 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| emotionale Funktion<br>Alter<br>< 65 Jahre | n. e. vs. 28,0<br>HR: 0,96 [0,35; 2,67]<br>p = 0,944 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| ≥ 65 Jahre | n. e. vs. 9,3<br>HR: 0,19 [0,08; 0,48]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>$KI_o$ < 0,75, Risiko ≥ 5 %<br>Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich |
| kognitive Funktion | 35,9 vs. 30,4<br>HR: 1,15 [0,49; 2,65]<br>p = 0,760 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| soziale Funktion | 38,7 vs. 16,7<br>HR: 0,51 [0,26; 1,02]<br>p = 0,054 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| **Nebenwirkungen** | | |
| SUEs | 38,5 vs. n. e.<br>HR: 2,06 [0,86; 4,95]<br>p = 0,099 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt**<br>**Effektmodifikator**<br>**Subgruppe** | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant**<br>**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD**<br>**Effektschätzung [95 %-KI];**<br>**p-Wert**<br>**Wahrscheinlichkeit[a]** | **Ableitung des Ausmaßes[b]** |
|---|---|---|
| schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) | 1,7 vs. n. e.<br>HR: 3,94 [2,08; 7,46]<br>HR: 0,25 [0,13; 0,48][e]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs[f] | n. e. vs. n. e.<br>HR: 4,73 [1,11; 20,12]<br>HR: 0,21 [0,05; 0,90][e]<br>p = 0,021 | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$0,90 \leq KI_o < 1,00$<br>höherer Schaden, Ausmaß: gering |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4) | 15,7 vs. n. e.<br>HR: 11,74 [2,84; 48,47]<br>HR: 0,09 [0,02; 0,35][e]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4) | n. e. vs. n. e.<br>Ereignisanteile: 39,0 % vs. 0 %<br>HR: –[c, d]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) | 7,2 vs. n. e.<br>HR: 2,91 [1,38; 6,13]<br>HR: 0,34 [0,16; 0,72][e]<br>p = 0,003<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen<br>$KI_o < 0,80$<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls ($KI_o$)
c. Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar
d. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist der p-Wert maßgeblich.
e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
f. Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, $KI_o$: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Differenz der über die Zeit gebildeten Mittel der Änderungen; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

#### 2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 25 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib in Kombination mit Aromatasehemmern im Vergleich zum Komparator Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Positive Effekte** | **Negative Effekte** |
|---|---|
| gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>▪ emotionale Funktion<br>▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>▪ schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich<br>▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering<br>▪ spezifische UEs (CTCAE-Grad 3–4):<br>▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich |
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen<br>▪ spezifische UEs:<br>▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt mit erheblichem Ausmaß für die Funktionsskala emotionale Funktion in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, dies jedoch nur für Patientinnen ab einem Alter von 65 Jahren. Demgegenüber stehen größtenteils schwere Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) mit beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß, und dies für Patientinnen ab und unter 65 Jahren.

Die Nebenwirkungen zeigen sich in der hier vorliegenden Teilpopulation B1 insbesondere bei den schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4). Für den übergeordneten UE-Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Hierbei handelt es sich insbesondere um schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter hauptsächlich Neutropenien (Hinweis auf höheren Schaden erheblichen Ausmaßes).

Bei alleiniger Betrachtung der Ergebnisse der Teilpopulation würde sich hieraus in der Abwägung zunächst ein geringerer Nutzen von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant ergeben. Allerdings werden in der hier vorliegenden spezifischen Datenkonstellation zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant. Dabei sind zum vorliegenden Datenschnitt 78 % der für die finale Analyse

geplanten Todesfälle erreicht (275 von 351). Die Teilpopulation B1 umfasst lediglich 19 % der Studienpopulation. Es besteht allerdings eine Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den hier vorliegenden Teilpopulationen A1 und B1 sowie der Gesamtpopulation. Eine ähnliche Situation zeigte sich bereits zu dem früheren Datenschnitt der Erstbewertung, damals basierend auf einer deutlich geringeren Anzahl von Todesfällen (siehe Anhang D.2, Tabelle 43). In der vorliegenden Datenkonstellation wird daher trotz der deutlichen negativen Effekte in der Gesamtabwägung kein geringerer Nutzen abgeleitet.

Zusammenfassend gibt es deshalb für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber dem Komparator Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

## 2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 26 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit Fulvestrant dar.

Tabelle 26: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| **Indikation** | **Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]** | **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| **Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs[b]** | | |
| A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen[d] |
| B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten | eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:<br>▪ Tamoxifen<br>oder<br>▪ Anastrozol<br>oder<br>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung[c]<br>oder<br>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist | Zusatznutzen nicht belegt[d] |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
c. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant als Vergleich zu berücksichtigen.
d. Die Studie MONALEESA-3 enthält ausschließlich Daten zum Vergleich gegenüber Fulvestrant. Zudem waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS $\geq$ 2 übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der ohne nach Therapielinien zu unterscheiden für die gesamte Population der postmenopausalen Patientinnen einen beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit 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 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (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 [13] sowie den für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Anwendungsgebieten, für die der G-BA mit Beschluss vom 04.07.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2020 aussprach [1]. 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 Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie bezieht.

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

- diejenigen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1), und
- diejenigen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1).

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

### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach alternativen 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 [17] und eine 5-Jahres-Prävalenz von 313 514 [18] 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 [19] für das Jahr 2009 einen Anteilswert von 3,6 %.

Für neu Erkrankte im Stadium IV entnimmt der pU dem Krebsregister Hamburg [20] 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) [21] sowie auf die deutsche S3-Leitlinie [22]. 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 [23]. 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) [24] 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 [25] 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 [26,27] 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 [28]. Als Quelle ist dort eine Datenbankabfrage (Zugriffsdatum 09.04.2018) beim ZfKD [29,30] angegeben; der Anteilswert bezieht sich auf die Daten des Jahrs 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 [31] 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 [24] 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 4 diejenigen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie**

Der pU entnimmt der im Schritt 3 genannten Auswertung des TMK [24] einen Anteil von 40 % mit vorangegangener endokriner Therapie. Dies stellt den Anteil der Patientinnen mit endokriner Zweitlinientherapie bezogen auf palliativ behandelte Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs, die ihre Erstlinientherapie bis Ende des Jahres 2012 begannen, dar.

Der pU wendet diesen Anteilswert auf die im Schritt 4 geschätzte Spanne an. Er schätzt somit eine Anzahl von 5468 bis 30 329 postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach vorangegangener endokriner Therapie in Deutschland.

**Schritt 7) von Schritten 5 und 6 diejenigen Patientinnen in der GKV**

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

- 6231 bis 34 566 Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1), und
- 4793 bis 26 589 Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1).

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar.

Für Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1), liegt im Vergleich zur vom G-BA im Beschluss zu Palbociclib angegebenen Spanne (7180 bis 34 790 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [32]) die vom pU angegebene Spanne in einer vergleichbaren Größenordnung.

Für Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), liegt im Vergleich zur vom G-BA im Beschluss zu Palbociclib angegebenen Spanne (5310 bis 25 740 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [32]) die vom pU angegebene Spanne ebenfalls in einer vergleichbaren Größenordnung.

Es ist zu beachten, dass die vom pU angegebenen Spannen aufgrund methodischer Schwächen und der unzureichenden Datenlage mit Unsicherheit behaftet sind. 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 [19], 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 [20] 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 [24] 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 [25] 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 [26,27] 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.

***Zu Schritt 6)***

*Unsicherheit zum Anteil der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie: unklare Übertragbarkeit*

Bei der Schätzung der Anzahl der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie beschränkt sich der pU auf den Anteil der Patientinnen, die eine endokrine Therapie in der Zweitlinie erhalten haben. Aus diesem Anteil lässt sich jedoch nicht auf den zu bestimmenden Anteil

derjenigen schließen, die gemäß Fachinformation [13] unabhängig von der Therapielinie nach vorangegangener endokriner Therapie für eine Behandlung mit Ribociclib infrage kommen.

**Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenz für Patientinnen mit Brustkrebs in den kommenden 5 Jahren konstant bleiben. Der pU 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 27 in Verbindung mit Tabelle 28.

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

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

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

Für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit

- Tamoxifen oder
- Anastrozol oder
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

Zu Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant sowie zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien 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 [13,33-37], wobei die Angabe des pU zu Fulvestrant (13 Behandlungstage pro Jahr) korrekt ist für das 1. Jahr in der Monotherapie; in der Kombination mit Ribociclib sind für Fulvestrant 14 Behandlungstage im 1. Jahr zu veranschlagen [13]. Je Folgejahr beträgt die Behandlungsdauer unabhängig von einer Mono- oder Kombinationstherapie 12 Tage [12,13]. 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.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [13,33-37], wobei die Angabe des pU zu Fulvestrant (Jahresdurchschnittsverbrauch von 6500 mg pro Patientin) korrekt ist für das 1. Jahr in der Monotherapie; bei abweichender Anzahl der Behandlungstage (siehe Abschnitt 3.2.1) liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch entsprechend niedriger bzw. höher.

### 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.

Für Everolimus stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung als das vom pU veranschlagte.

### 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 [13,35]. Für Folgejahre sind sie somit nicht zu veranschlagen.

Für Tamoxifen und Everolimus sind in den Fachinformationen [36,37] 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

- für Tamoxifen Kosten für die quantitative Bestimmung von Triglyceriden, wobei der Fachinformation [36] nicht zu entnehmen ist, dass es sich dabei um eine in jedem Fall notwendige Leistung handelt, und
- für Everolimus Kosten für das vollständige Blutbild und die Bestimmung von Serumglukose und -lipiden, wobei diese lediglich empfohlene Leistungen darstellen.

Für Anastrozol, Letrozol und Fulvestrant veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [12,33,34] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 29 in Abschnitt 4.4.

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

Für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin für das 1. Jahr wegen der zu niedrigen veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) eine Unterschätzung dar. Je Folgejahr stellen sie eine Überschätzung dar, da sich dann durch eine niedrigere Behandlungsdauer niedrigere Arzneimittelkosten ergeben (siehe Abschnitt 3.2.1) und für Fulvestrant wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 3.2.3). Diese Bewertung trifft auch auf die Jahrestherapiekosten insgesamt zu.

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 Exemestan sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten trotz der Veranschlagung einer lediglich in Erwägung zu ziehenden zusätzlichen GKV-Leistung (siehe Abschnitt 3.2.4) ebenfalls 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.

Für Everolimus in Kombination mit Exemestan stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr eine Überschätzung dar, da für Everolimus wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 3.2.3). Diese Bewertung trifft auch auf die Jahrestherapiekosten insgesamt zu.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt nahezu alle Kontraindikationen von Ribociclib, wobei der pU insbesondere das Vorliegen unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankungen oder Elektrolytabweichungen [13] 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. Es ist zu beachten, dass für den Kombinationspartner Fulvestrant der Fachinformation [12] eine schwere Einschränkung der Leberfunktion als weitere Kontraindikation zu entnehmen ist.

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. Laut pU kam im Jahr 2018 bei 42 % der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie zusätzlich ein CDK4/6-Inhibitor zum Einsatz. Der pU geht davon aus, dass 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,
- der Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten, und
- der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie.

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

Für Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1), liegt im Vergleich zur vom G-BA im Beschluss zu Palbociclib [32] angegebenen Spanne die vom pU angegebene Spanne in einer vergleichbaren Größenordnung.

Für Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), liegt im Vergleich zur vom G-BA im Beschluss zu Palbociclib [32] angegebenen Spanne die vom pU angegebene Spanne ebenfalls in einer vergleichbaren Größenordnung.

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

Für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin für das 1. Jahr wegen der zu niedrigen veranschlagten Behandlungsdauer eine Unterschätzung dar. Je Folgejahr stellen sie eine Überschätzung dar, da sich dann durch eine niedrigere Behandlungsdauer niedrigere Arzneimittelkosten ergeben und für Fulvestrant wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Diese Bewertung trifft auch auf die Jahrestherapiekosten insgesamt zu.

Für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien – mit Ausnahme von Fulvestrant und Everolimus in Kombination mit Exemestan – 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. Für Everolimus in Kombination mit Exemestan stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr eine Überschätzung dar, da für Everolimus wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Diese Bewertung trifft auch auf die Jahrestherapiekosten insgesamt zu.

# 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 Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

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

Tabelle 27 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 27: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| **Indikation** | **Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]** | **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| **Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs[b]** | | |
| A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie | Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen[d] |
| B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten | eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:<br>▪ Tamoxifen<br>oder<br>▪ Anastrozol<br>oder<br>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung[c]<br>oder<br>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<br>oder<br>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist | Zusatznutzen nicht belegt[d] |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
c. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant als Vergleich zu berücksichtigen.
d. Die Studie MONALEESA-3 enthält ausschließlich Daten zum Vergleich gegenüber Fulvestrant. Zudem waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS $\geq$ 2 übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor

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 28: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)** | **Bezeichnung der Patientengruppe** | **Anzahl der Patientinnen[a]** | **Kommentar** |
|---|---|---|---|
| Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant | postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1) | 6231–34 566 | Die Angaben sind aufgrund methodischer Schwächen und der unzureichenden Datenlage mit Unsicherheit behaftet.<br><br>Im Vergleich zu den vom G-BA im Beschluss zu Palbociclib [32] angegebenen Spannen liegen die vom pU angegebenen Spannen in einer vergleichbaren Größenordnung. |
| | postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1) | 4793–26 589 | |

a. Angaben des pU

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

## 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin (mehrseitige Tabelle)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patientin in €[a]** | **Kommentar** |
|---|---|---|---|
| Ribociclib<br>+ Fulvestrant | postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrinbasierte Therapie erhalten haben oder die zuvor eine endokrinbasierte Therapie erhielten | 29 771,11[b]<br>+ 9697,13[c] | Die Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr stellen für das 1. Jahr wegen der zu niedrigen veranschlagten Behandlungsdauer eine Unterschätzung dar. Je Folgejahr stellen sie eine Überschätzung dar, da sich dann durch eine niedrigere Behandlungsdauer niedrigere Arzneimittelkosten ergeben und für Fulvestrant wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Diese Bewertung trifft auch auf die Jahrestherapiekosten insgesamt zu. |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Anastrozol | postmenopausale Frauen, initiale endokrinbasierte Therapie (Fragestellung A1) | 246,74[c] | Die Angaben sind plausibel. |
| Letrozol | | 230,32[c] | |
| Tamoxifen[d, e] | | 83,32–123,48[b] | Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel. |
| Fulvestrant[f] | | 9697,13[c] | 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. |

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin (mehrseitige Tabelle)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patientin in €[a]** | **Kommentar** |
|---|---|---|---|
| eine weitere endokrinbasierte Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit | postmenopausale Frauen, nach voriger endokrinbasierter Therapie (Fragestellung B1) | | |
| Anastrozol | | 246,74[c] | Die Angaben sind plausibel. |
| Letrozol[g] | | 230,32[c] | |
| Tamoxifen[e] | | 83,32–123,48[b] | Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel. |
| Exemestan[h] | | 436,65[b] | |
| Fulvestrant[f, g] | | 9697,13[c] | 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. |
| Everolimus<br>+ Exemestan[i] | | 43 577,18–43 578,18[b]<br>+ 436,65[b, j] | Die Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr stellen eine Überschätzung dar, da für Everolimus wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Diese Bewertung trifft auch auf die Jahrestherapiekosten insgesamt zu. |

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
e. außerhalb der adjuvanten Therapie ausschließlich für das metastasierende Mammakarzinom zugelassen [36]
f. in der Monotherapie ausschließlich für das östrogenrezeptorpositive Mammakarzinom zugelassen [12]
g. nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
h. nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
i. nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist
j. Angabe des pU für die Monotherapie mit Exemestan; die zugehörigen Kosten veranschlagt der pU auch für Exemestan als Kombinationspartner.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

*Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich oral 600 mg (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 unvertretbare 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 Tagen1, 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 ≥ 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 an 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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 04.07.2019 [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3863/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_BAnz.pdf.

2. 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.

3. 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.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant): Addendum zum Auftrag A19-06; Auftrag A19-45 [online]. 17.06.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 783). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-45_Ribociclib_Addendum-zum-Auftrag-A19-06_V1-0.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamer Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 04.07.2019 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5884/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_TrG.pdf.

6. Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of LEE011 in men and postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-3): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2019 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02422615.

7. Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of LEE011 in men and postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-3): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2019 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422615.

8. Novartis Pharma Services. MONALEESA-3: a randomized double-blind, placebo-controlled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000617-43.

9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2020; 382(6): 514-524.

10. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA et al. Supplementary appendix to "Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer" (N Engl J Med 2020; 382(6): 514-524) [online]. 2020 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911149.

11. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018; 36(24): 2465-2472.

12. 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.

13. Novartis Pharma. Kisqali 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: https://www.fachinfo.de.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Hamburgisches Krebsregister. Jahresbericht 2018 [online]. [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.hamburg.de/contentblob/10723818/449d4b157dabffaa53a94bfc37d25db2/data/klinische-krebsregistrierung-jahresbericht-2018.pdf.

21. 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.

22. 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.

23. Tumorregister M. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Eberle C. Gynäkologische Endokrinologie. In: Gätje R (Ed). Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2015.

27. 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.

28. 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.

29. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen [online]. URL: https://www.krebsdaten.de.

30. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland, gesamt [online]. 2018. URL: https://www.krebsdaten.de.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

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

37. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 04.2019 [Zugriff: 10.03.2020]. URL: https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000.

## Anhang A – Fragestellung A1

### A.1 – Kaplan-Meier-Kurven

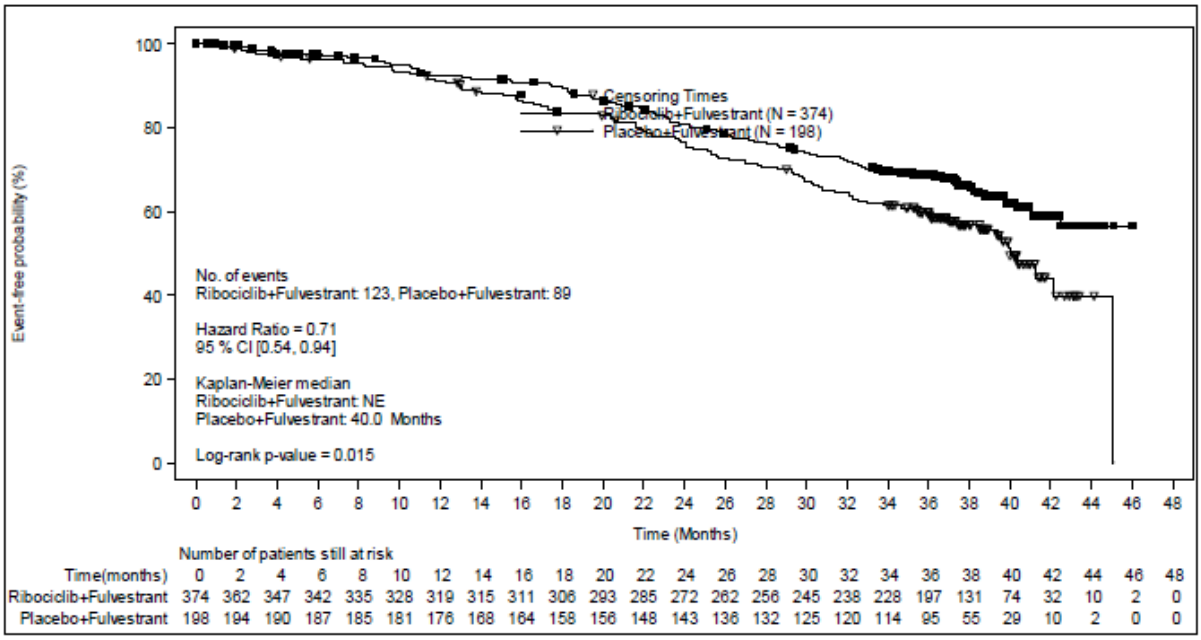


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Fragestellung A1

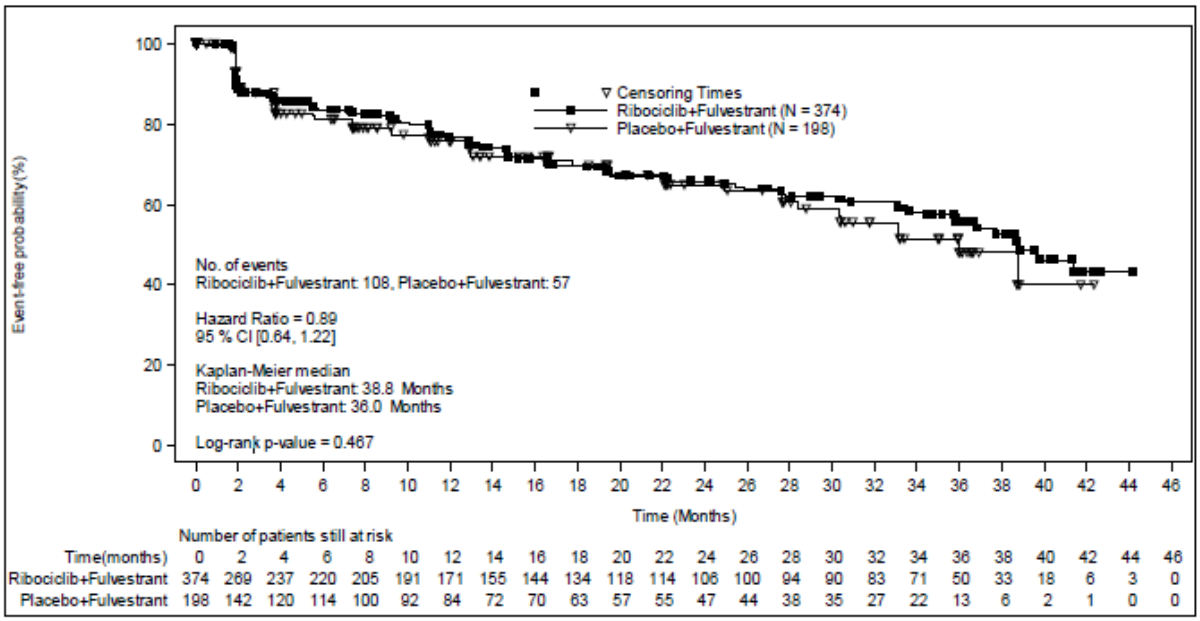


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

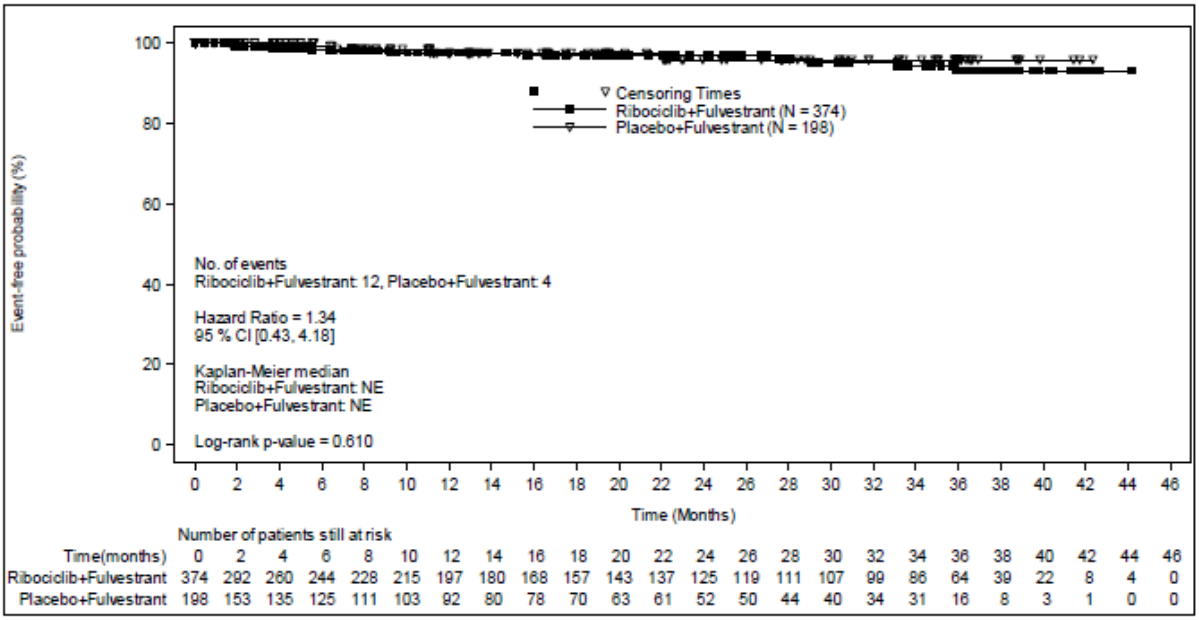


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

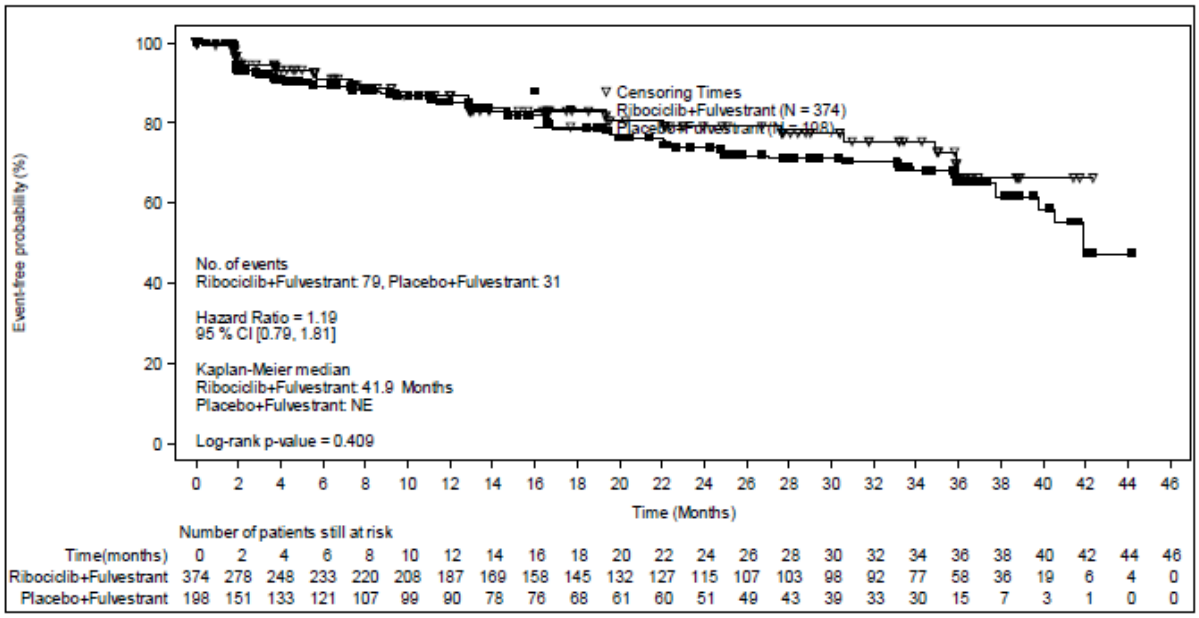


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

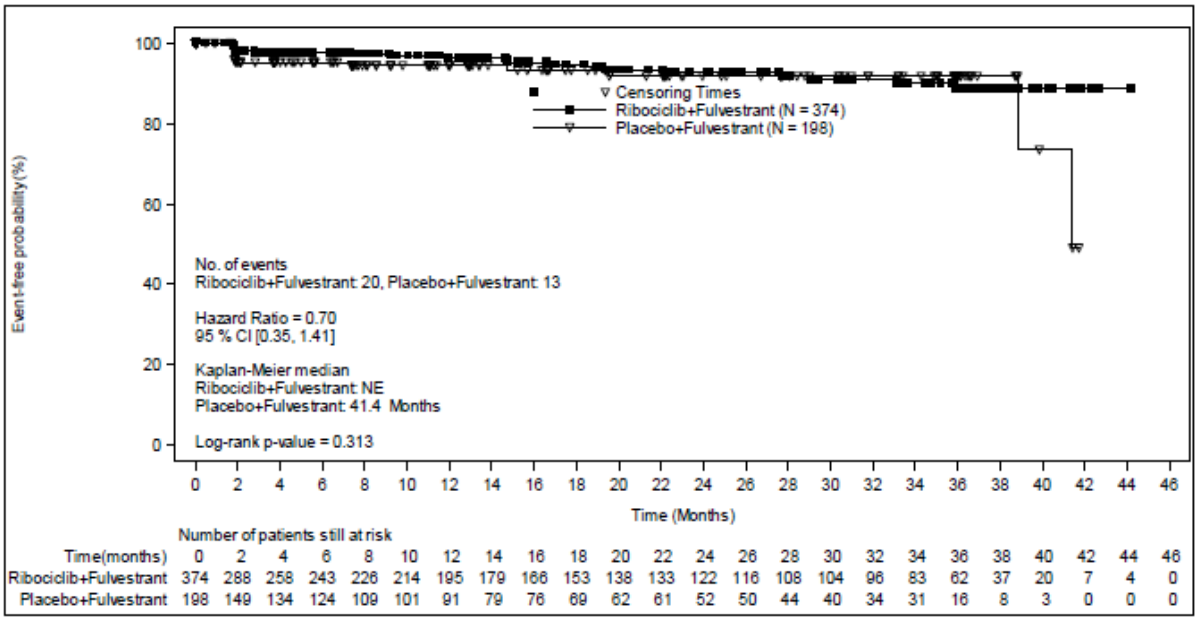


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

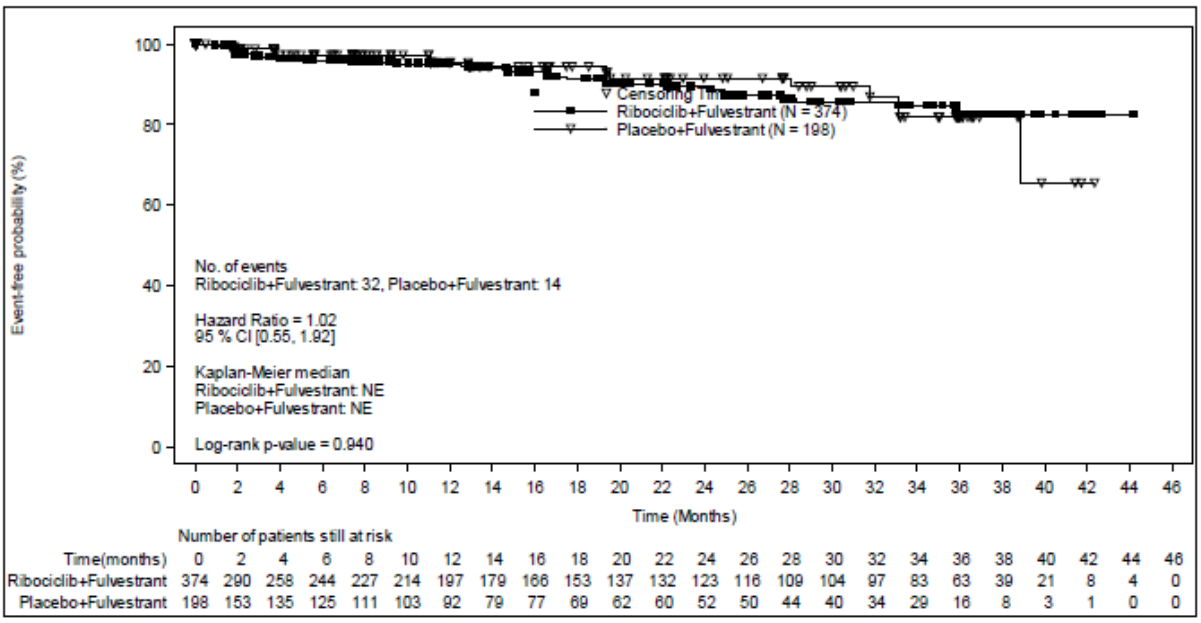


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

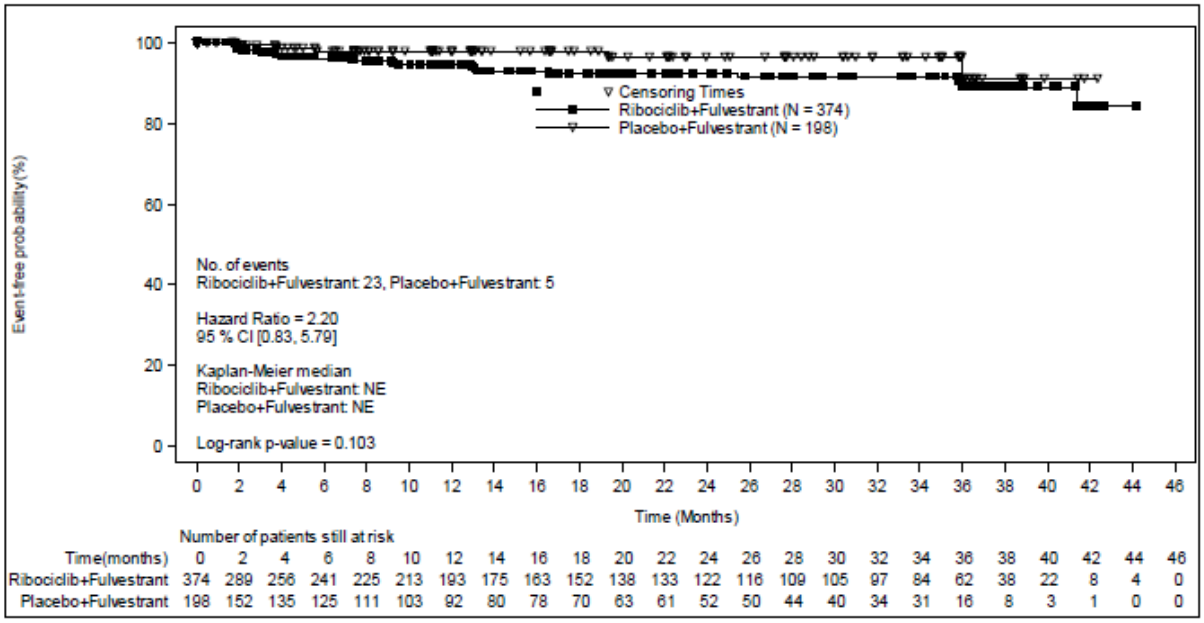


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

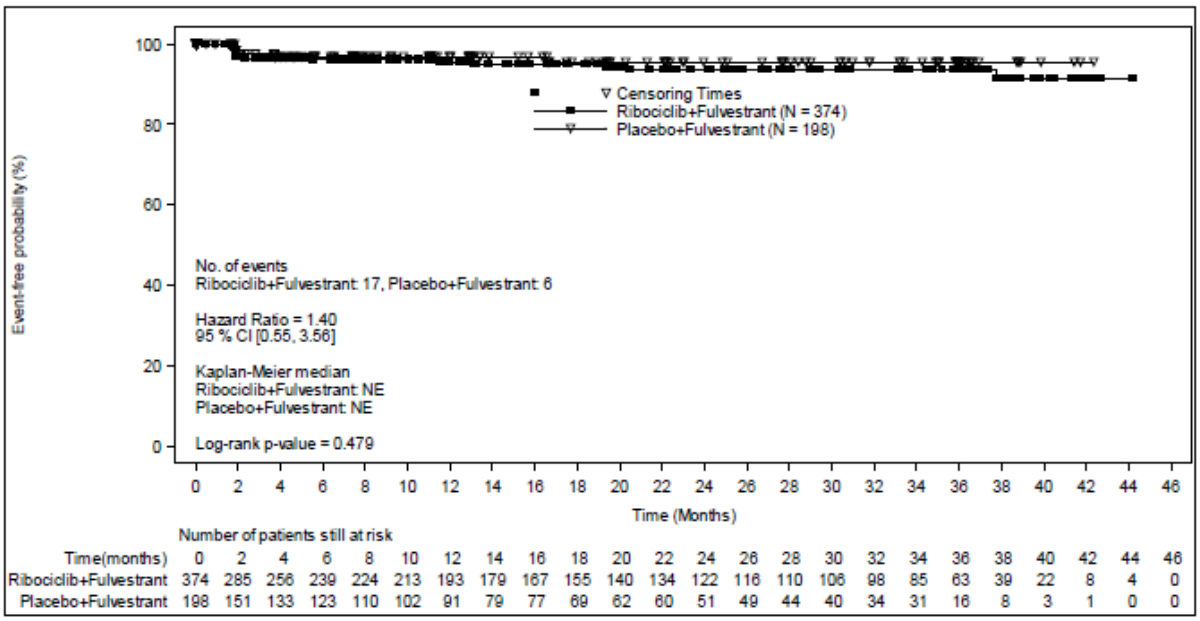


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

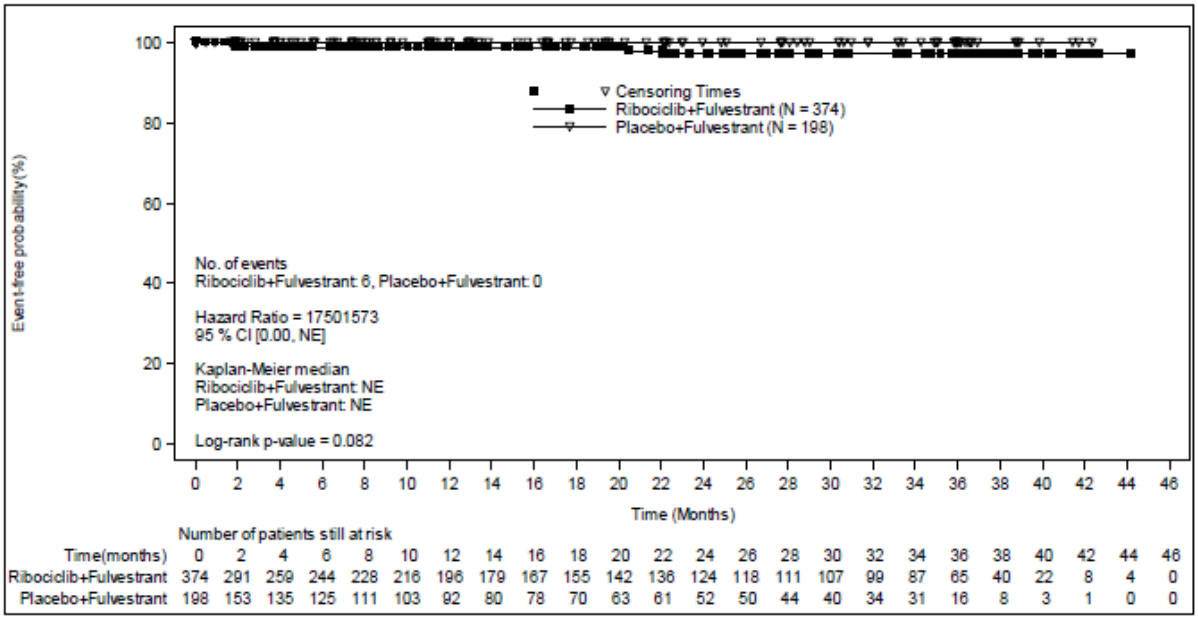


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

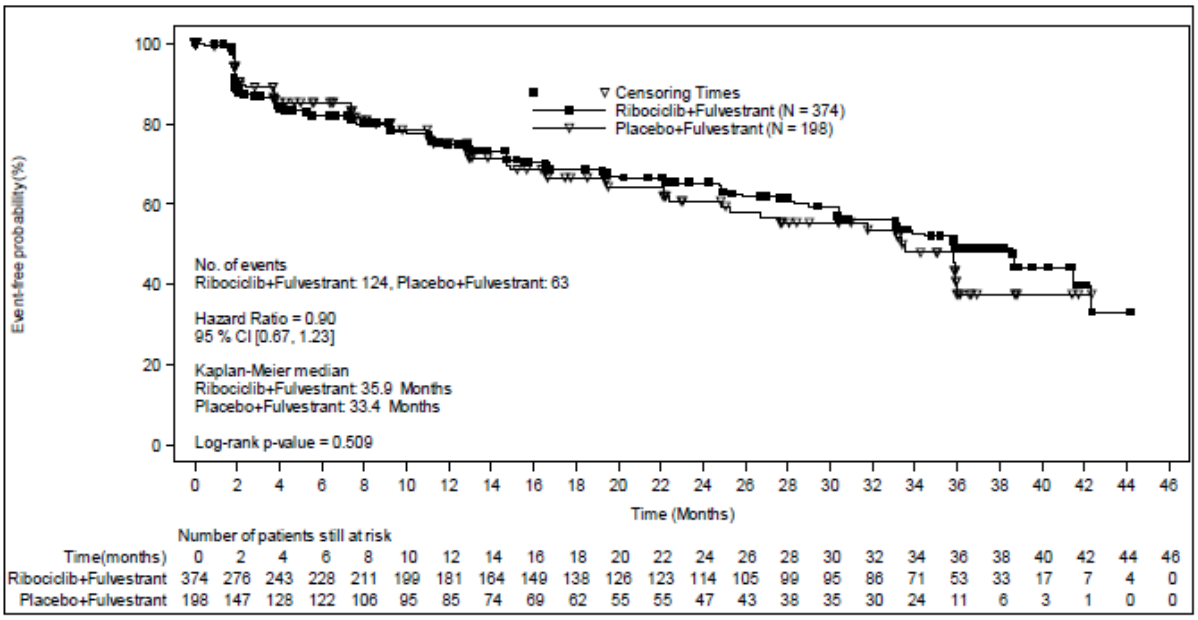


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

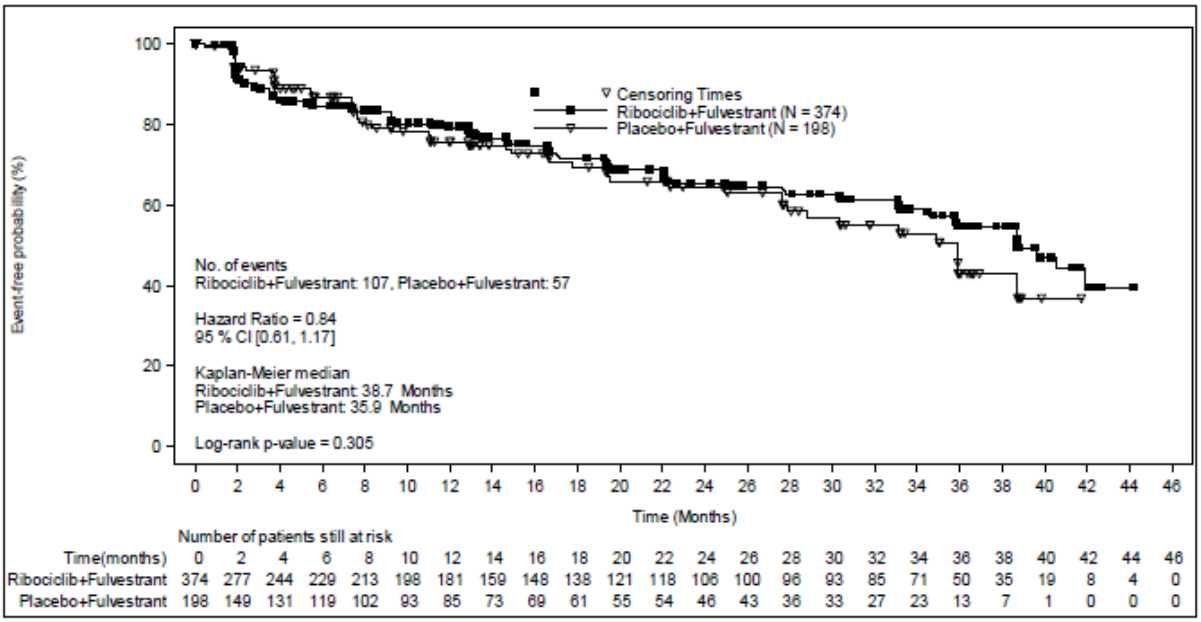


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

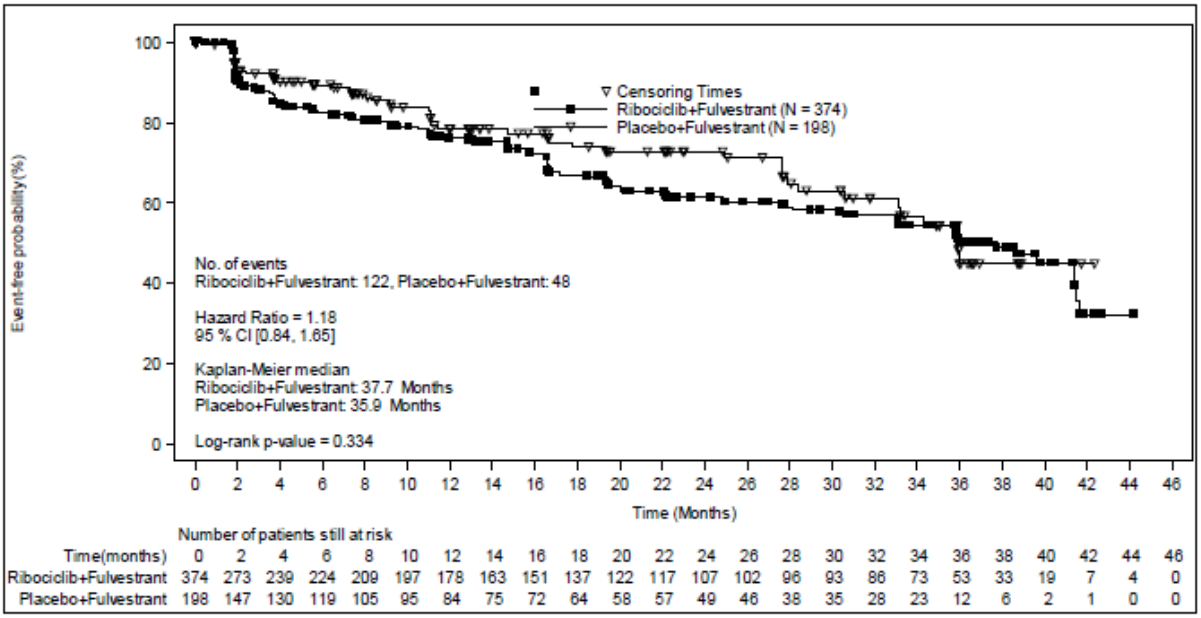


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

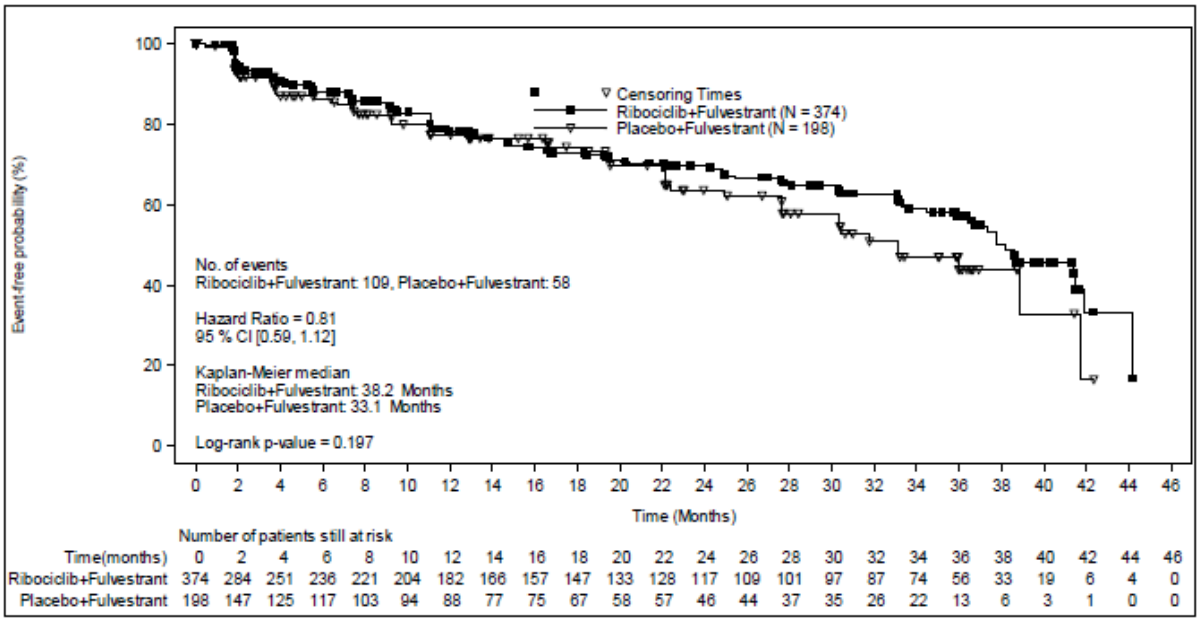


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

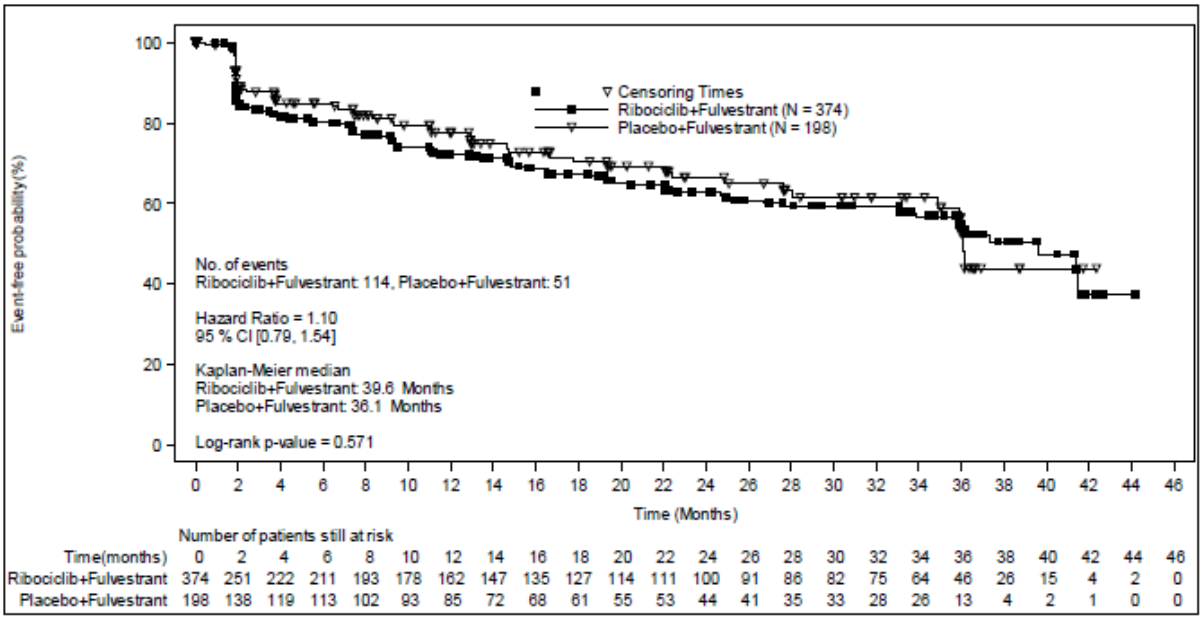


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

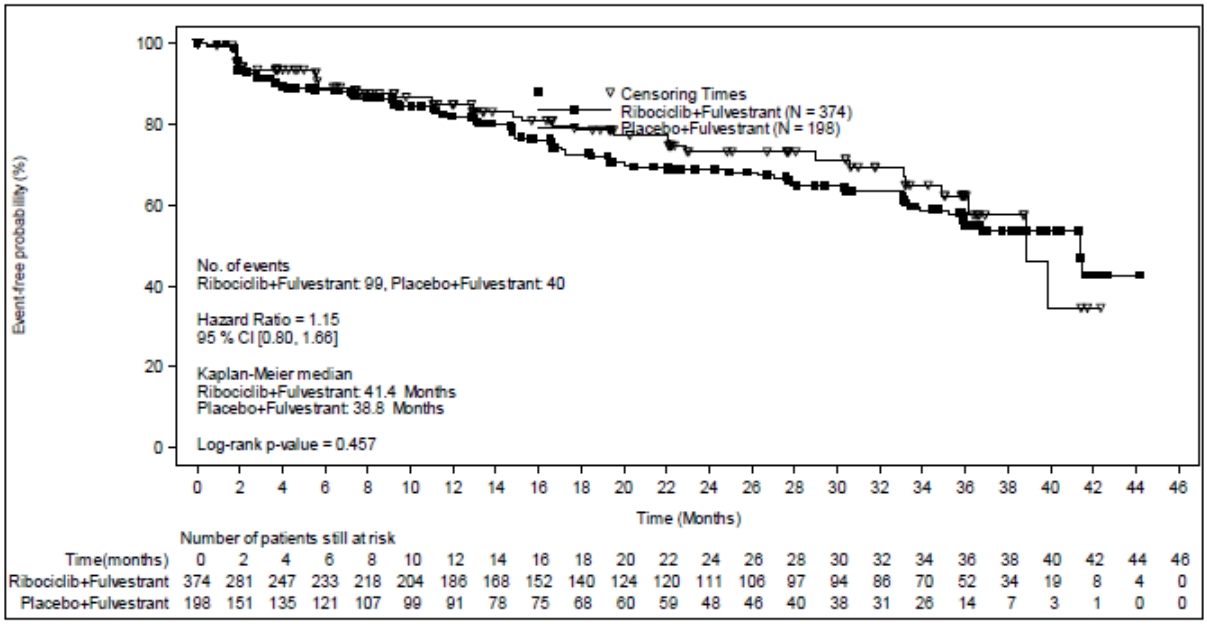


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

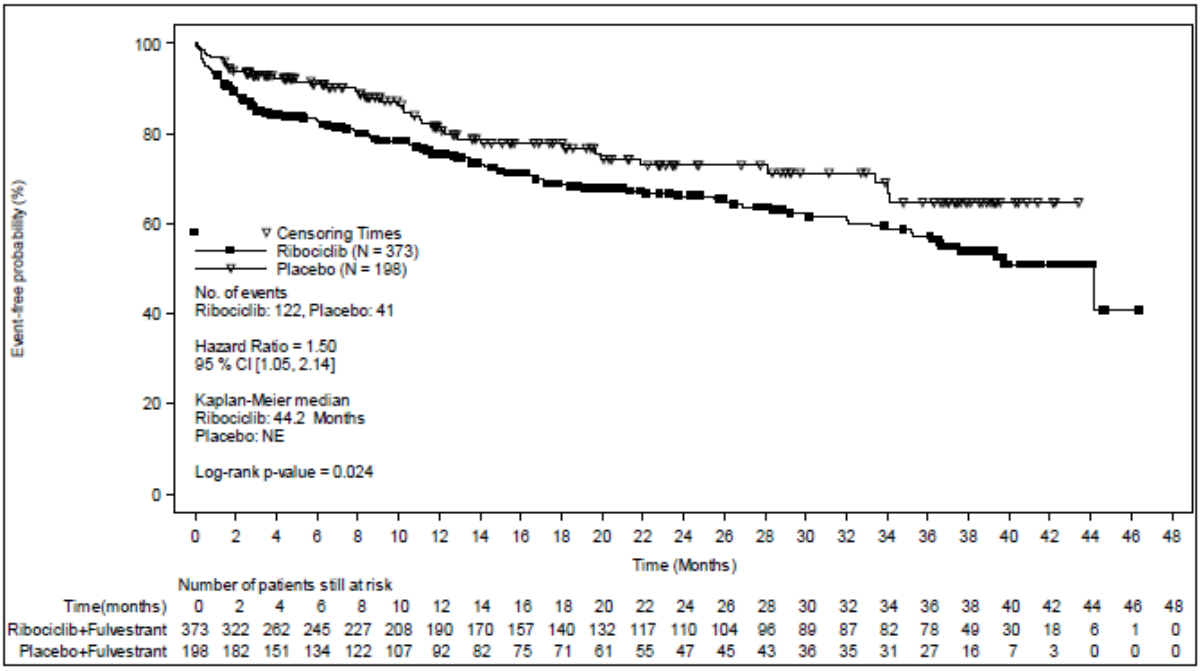


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung A1

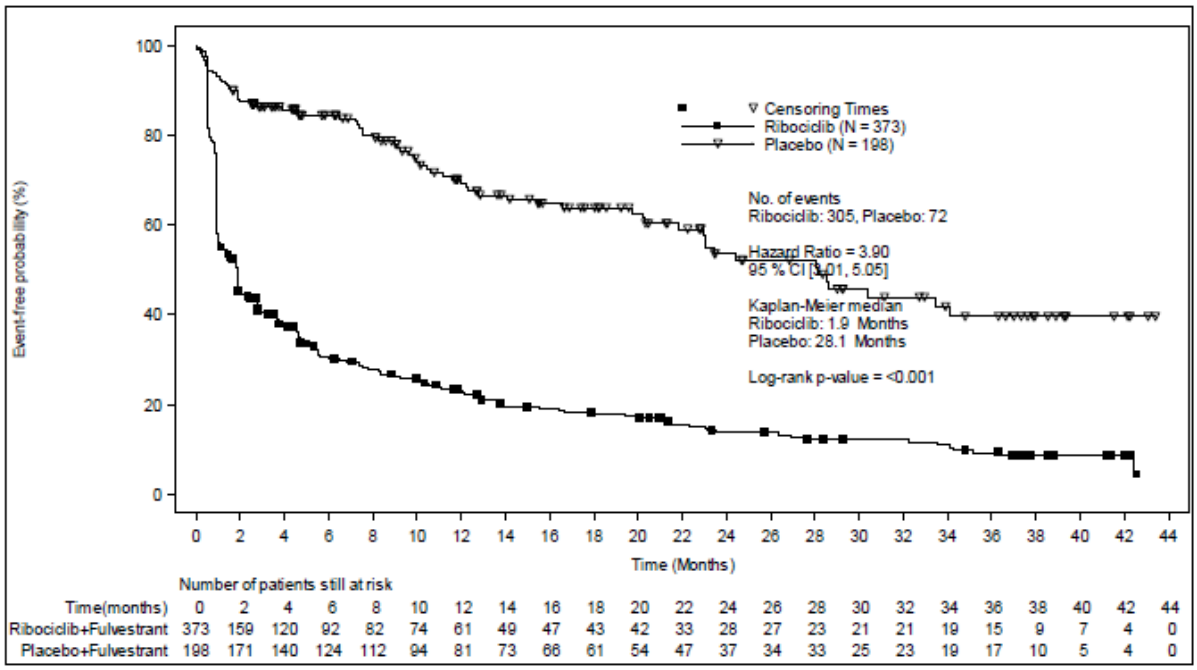


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1

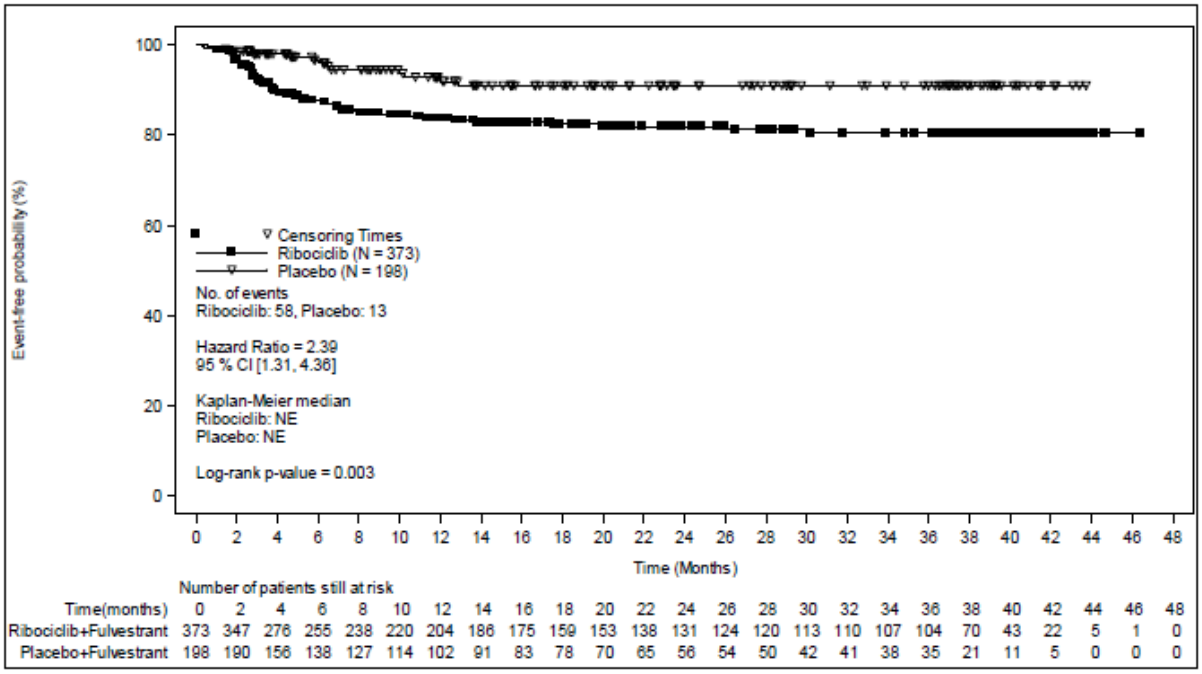


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Fragestellung A1

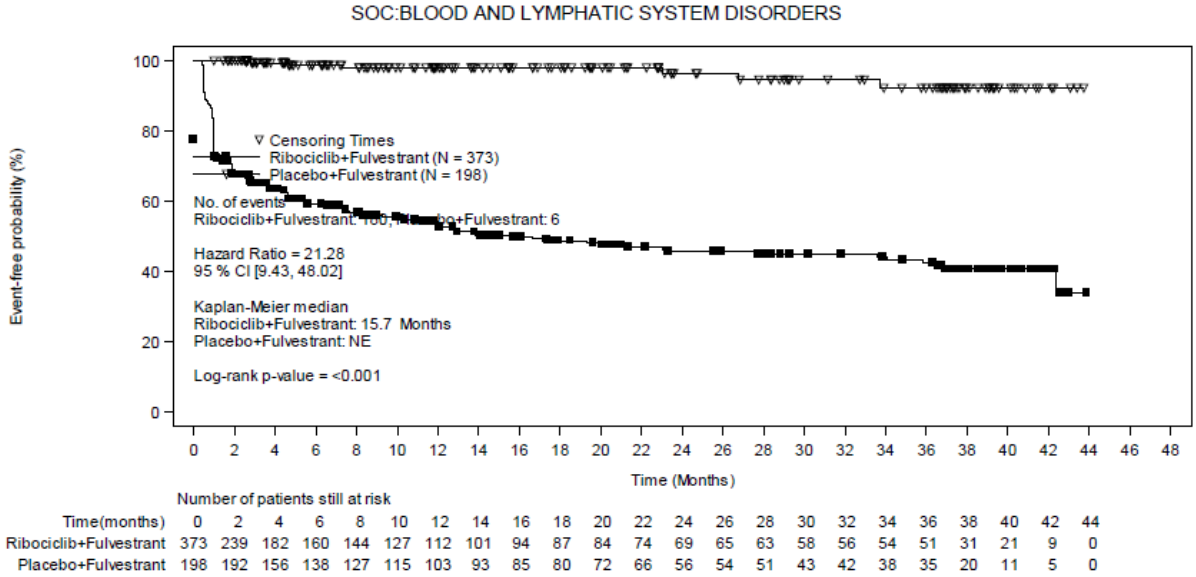


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1

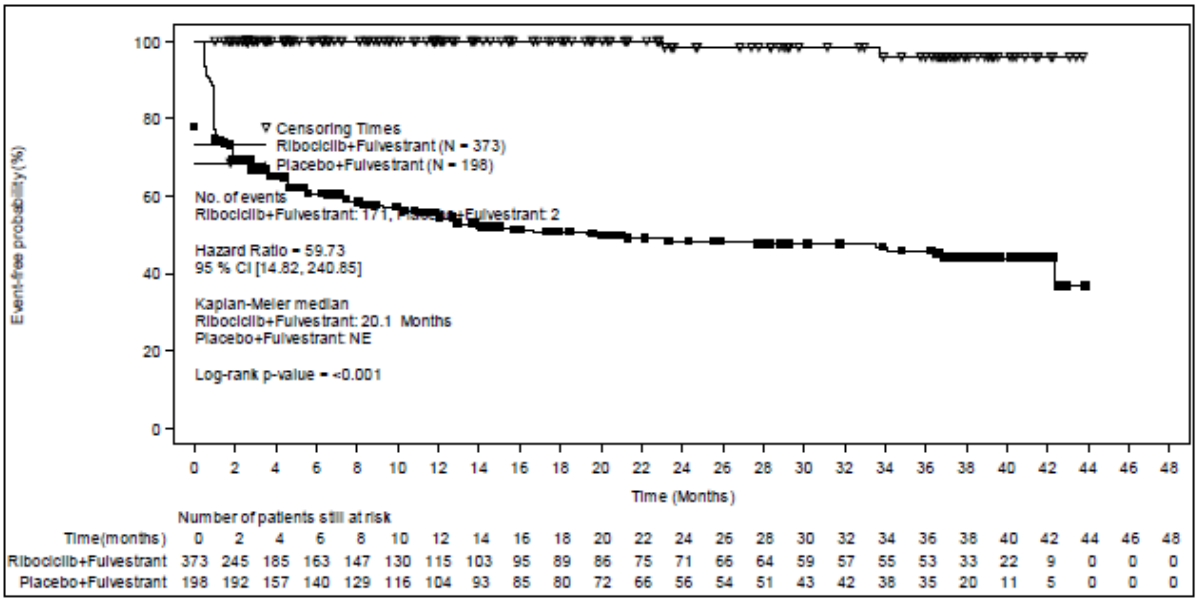


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1

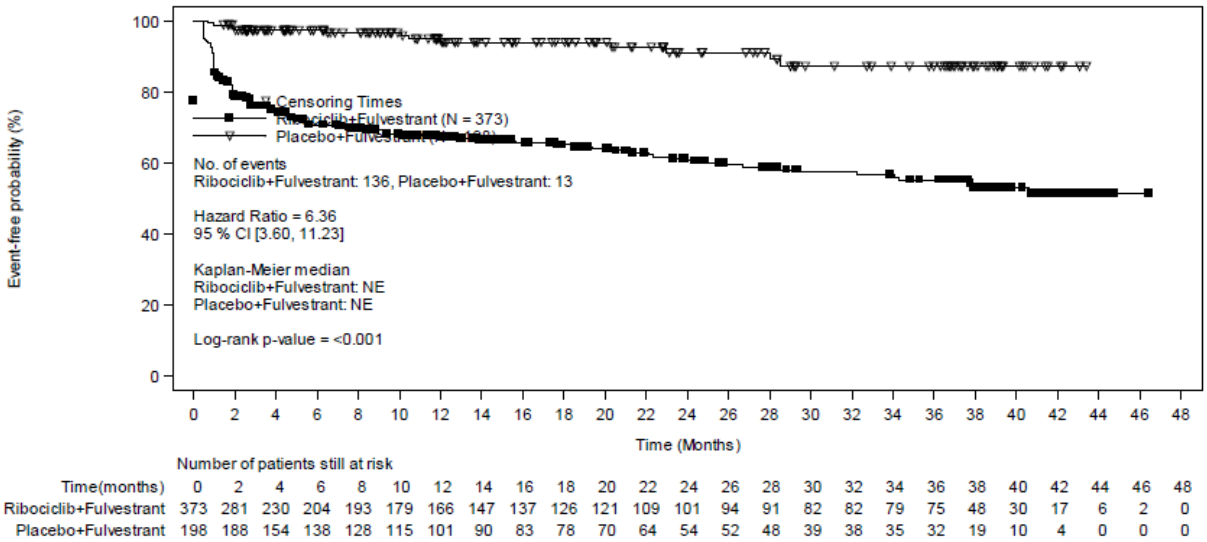


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Untersuchungen (PT, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1

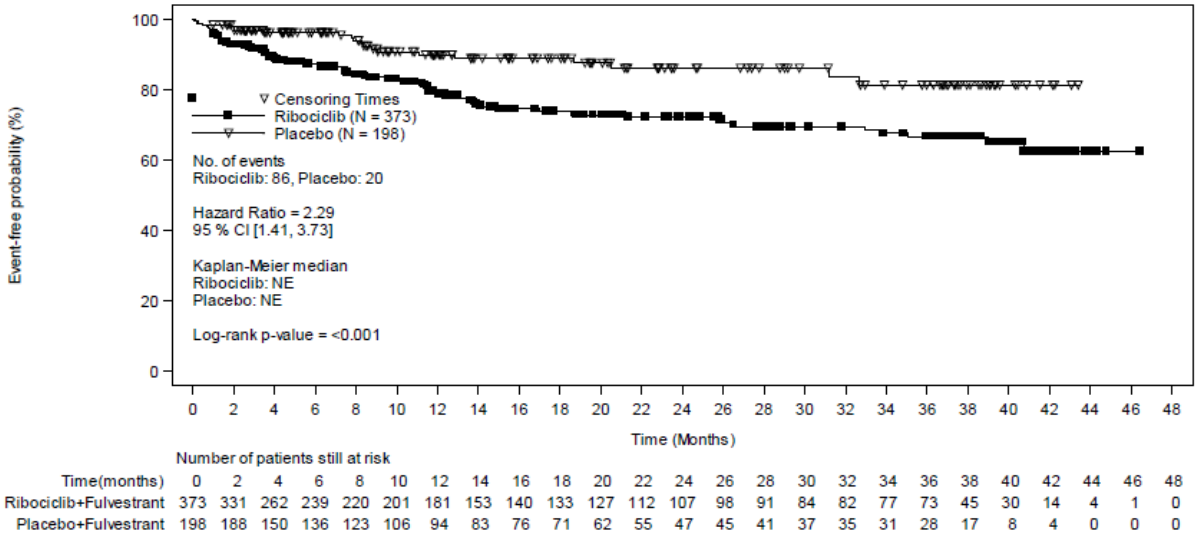


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Fragestellung A1

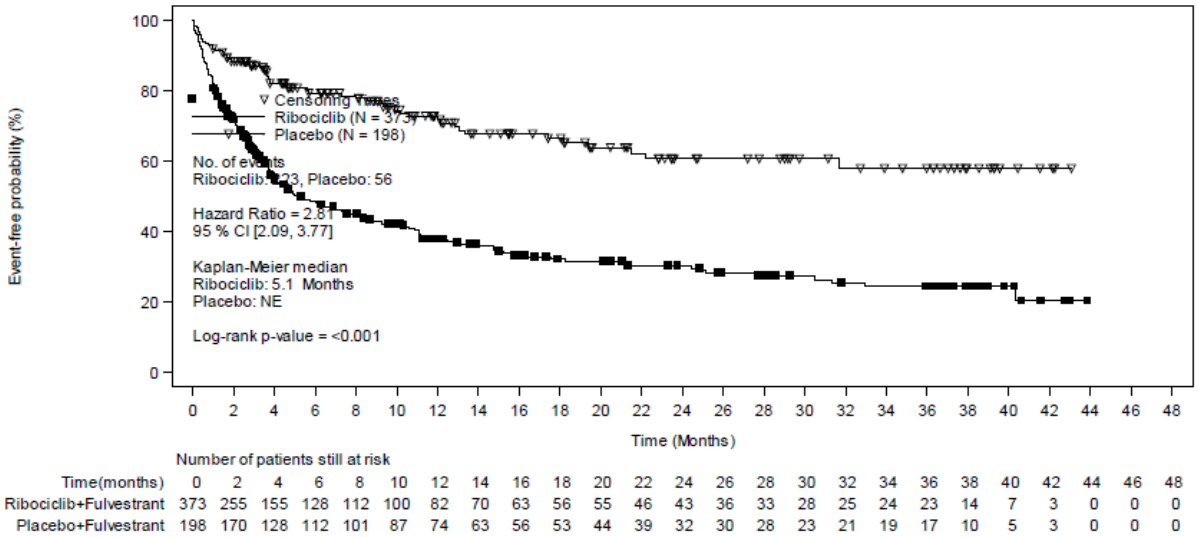


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Fragestellung A1

**Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenergebnisse**

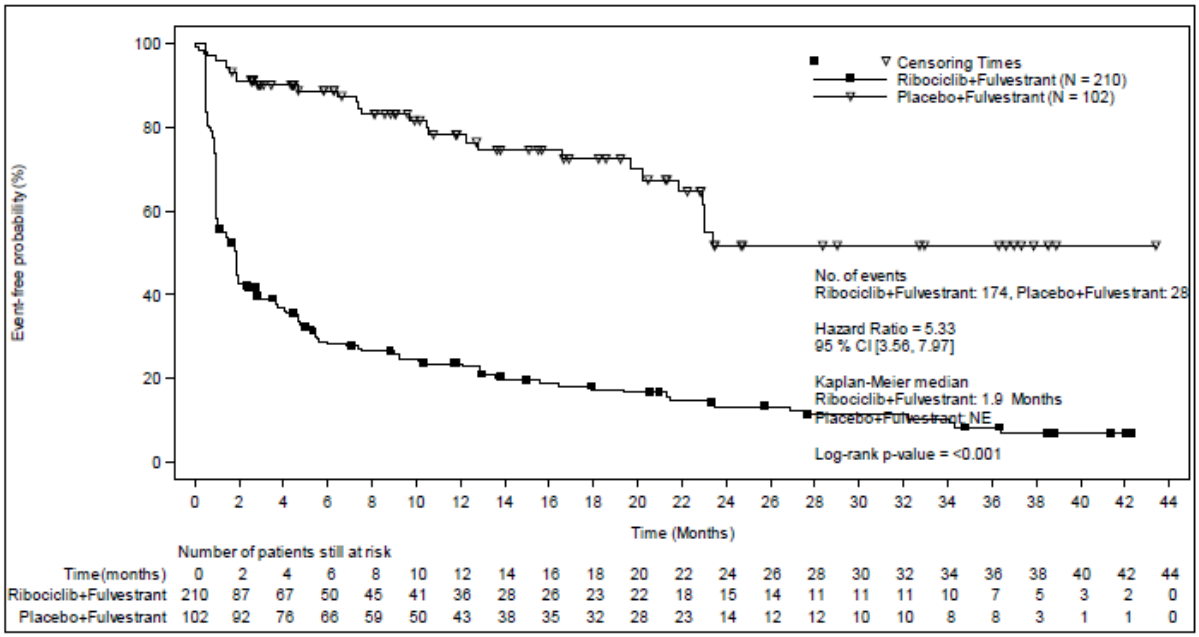


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1 – Subgruppe: Alter < 65 Jahre

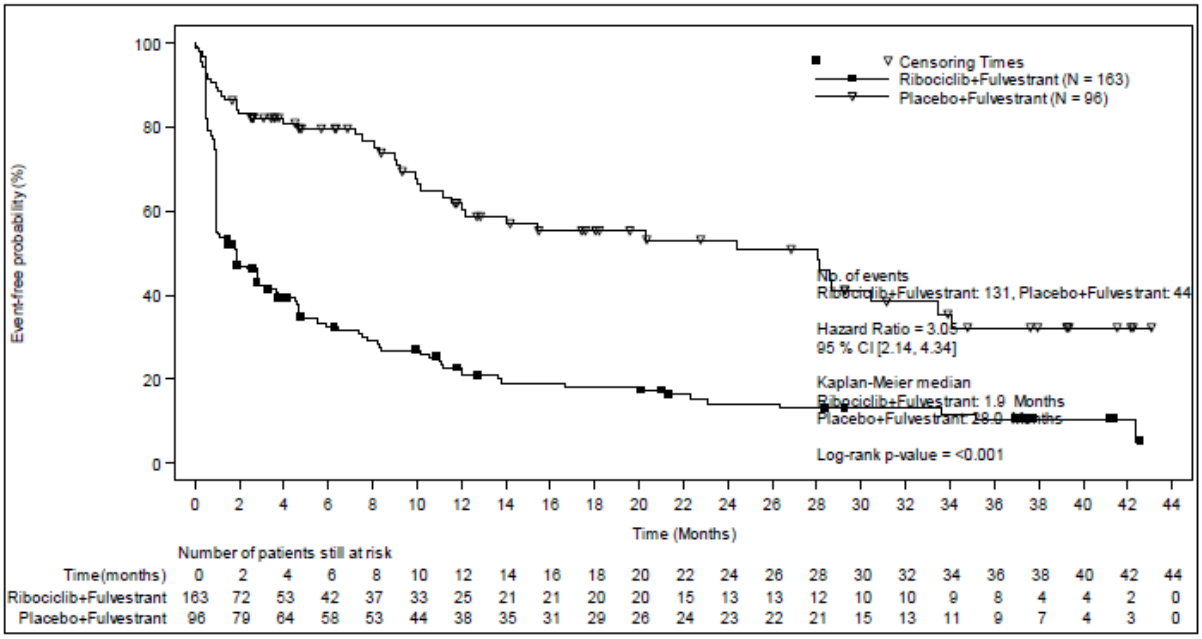


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung A1 – Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre

## A.2 – 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 30: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 373** | **Placebo + Fulvestrant N = 198** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| **Gesamtrate UEs** | 369 (98,9) | 190 (96,0) |
| **SOC** | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 236 (63,3) | 21 (10,6) |
| Herzerkrankungen | 42 (11,3) | 19 (9,6) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 38 (10,2) | 8 (4,0) |
| Augenerkrankungen | 86 (23,1) | 20 (10,1) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 298 (79,9) | 125 (63,1) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 239 (64,1) | 129 (65,2) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 19 (5,1) | 7 (3,5) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 20 (5,4) | 1 (0,5) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 222 (59,5) | 91 (46,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 80 (21,4) | 38 (19,2) |
| Untersuchungen | 220 (59,0) | 58 (29,3) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 148 (39,7) | 57 (28,8) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 229 (61,4) | 137 (69,2) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 20 (5,4) | 9 (4,5) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 191 (51,2) | 86 (43,4) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 105 (28,2) | 50 (25,3) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 60 (16,1) | 15 (7,6) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese | 34 (9,1) | 23 (11,6) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 180 (48,3) | 77 (38,9) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 223 (59,8) | 56 (28,3) |
| Gefaesserkrankungen | 131 (35,1) | 67 (33,8) |
| **PT** | | |
| Abdominale Beschwerden | 11 (2,9) | 4 (2,0) |
| Bauch aufgetrieben | 10 (2,7) | 8 (4,0) |
| Abdominalschmerz | 34 (9,1) | 16 (8,1) |
| Schmerzen Oberbauch | 47 (12,6) | 16 (8,1) |
| Alaninaminotransferase erhoeht | 55 (14,7) | 14 (7,1) |
| Alopezie | 78 (20,9) | 9 (4,5) |
| Anaemie | 61 (16,4) | 12 (6,1) |

Tabelle 30: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 373** | **Placebo + Fulvestrant N = 198** |
| Angst | 28 (7,5) | 14 (7,1) |
| Arthralgie | 110 (29,5) | 58 (29,3) |
| Aspartataminotransferase erhoeht | 51 (13,7) | 14 (7,1) |
| Asthenie | 55 (14,7) | 28 (14,1) |
| Rueckenschmerzen | 79 (21,2) | 38 (19,2) |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht | 12 (3,2) | 6 (3,0) |
| Cholesterin im Blut erhoeht | 12 (3,2) | 10 (5,1) |
| Kreatinin im Blut erhoeht | 32 (8,6) | 9 (4,5) |
| Knochenschmerzen | 34 (9,1) | 18 (9,1) |
| Brustschmerz | 6 (1,6) | 11 (5,6) |
| Bronchitis | 27 (7,2) | 9 (4,5) |
| Schuettelfrost | 15 (4,0) | 2 (1,0) |
| Konjunktivitis | 13 (3,5) | 2 (1,0) |
| Obstipation | 103 (27,6) | 25 (12,6) |
| Kontusion | 15 (4,0) | 7 (3,5) |
| Husten | 97 (26,0) | 33 (16,7) |
| Zystitis | 19 (5,1) | 6 (3,0) |
| Appetit vermindert | 73 (19,6) | 27 (13,6) |
| Depression | 29 (7,8) | 11 (5,6) |
| Diarrhoe | 119 (31,9) | 43 (21,7) |
| Schwindelgefuehl | 59 (15,8) | 17 (8,6) |
| Trockenes Auge | 20 (5,4) | 6 (3,0) |
| Mundtrockenheit | 20 (5,4) | 3 (1,5) |
| trockene Haut | 30 (8,0) | 6 (3,0) |
| Geschmacksstoerung | 20 (5,4) | 7 (3,5) |
| Dyspepsie | 40 (10,7) | 13 (6,6) |
| Dysphagie | 10 (2,7) | 3 (1,5) |
| Dyspnoe | 66 (17,7) | 29 (14,6) |
| Belastungsdyspnoe | 11 (2,9) | 9 (4,5) |
| Dysurie | 12 (3,2) | 5 (2,5) |
| Elektrokardiogramm QT verlaengert | 24 (6,4) | 1 (0,5) |
| Epistaxis | 15 (4,0) | 4 (2,0) |
| Erythem | 18 (4,8) | 3 (1,5) |
| Sturz | 14 (3,8) | 5 (2,5) |
| Ermuedung | 125 (33,5) | 63 (31,8) |
| Flatulenz | 11 (2,9) | 4 (2,0) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhoeht | 26 (7,0) | 13 (6,6) |

Tabelle 30: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 373** | **Placebo + Fulvestrant N = 198** |
| Gastroenteritis | 17 (4,6) | 1 (0,5) |
| Gastrooesophageale Refluxerkrankung | 19 (5,1) | 5 (2,5) |
| Haematom | 10 (2,7) | 3 (1,5) |
| Kopfschmerz | 93 (24,9) | 43 (21,7) |
| Hitzewallung | 55 (14,7) | 33 (16,7) |
| Hyperglykaemie | 19 (5,1) | 9 (4,5) |
| Hyperhidrosis | 15 (4,0) | 3 (1,5) |
| Hyperkaliaemie | 12 (3,2) | 5 (2,5) |
| Hypertonie | 45 (12,1) | 26 (13,1) |
| Hypoaesthesie | 11 (2,9) | 2 (1,0) |
| Hypokalzaemie | 19 (5,1) | 3 (1,5) |
| Hyponatriaemie | 10 (2,7) | 2 (1,0) |
| Hypophosphataemie | 11 (2,9) | 3 (1,5) |
| Hypotonie | 13 (3,5) | 4 (2,0) |
| Grippe | 28 (7,5) | 10 (5,1) |
| Grippeaehnliche Erkrankung | 27 (7,2) | 14 (7,1) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 19 (5,1) | 12 (6,1) |
| Schlaflosigkeit | 51 (13,7) | 23 (11,6) |
| Traenensekretion verstaerkt | 20 (5,4) | 1 (0,5) |
| Leukopenie | 67 (18,0) | 0 (0) |
| Lipase erhoeht | 15 (4,0) | 11 (5,6) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 13 (3,5) | 1 (0,5) |
| Lymphopenie | 18 (4,8) | 1 (0,5) |
| Unwohlsein | 13 (3,5) | 3 (1,5) |
| Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt | 11 (2,9) | 2 (1,0) |
| Muskelspasmen | 29 (7,8) | 9 (4,5) |
| Muskelschwaeche | 11 (2,9) | 3 (1,5) |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | 17 (4,6) | 19 (9,6) |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 46 (12,3) | 30 (15,2) |
| Myalgie | 35 (9,4) | 20 (10,1) |
| Nasopharyngitis | 56 (15,0) | 31 (15,7) |
| Uebelkeit | 176 (47,2) | 61 (30,8) |
| Nackenschmerzen | 30 (8,0) | 11 (5,6) |
| periphere Neuropathie | 7 (1,9) | 10 (5,1) |
| Neutropenie | 217 (58,2) | 4 (2,0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 82 (22,0) | 3 (1,5) |

Tabelle 30: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 373** | **Placebo + Fulvestrant N = 198** |
| naechtliche Schweissausbrueche | 11 (2,9) | 4 (2,0) |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs | 18 (4,8) | 11 (5,6) |
| Oedem peripher | 49 (13,1) | 11 (5,6) |
| Onychoklasie | 11 (2,9) | 1 (0,5) |
| Schmerzen im Oropharynx | 32 (8,6) | 14 (7,1) |
| Schmerz | 16 (4,3) | 7 (3,5) |
| Schmerz in einer Extremitaet | 67 (18,0) | 34 (17,2) |
| Palpitationen | 11 (2,9) | 8 (4,0) |
| Paraesthesie | 16 (4,3) | 14 (7,1) |
| periphere sensorische Neuropathie | 12 (3,2) | 4 (2,0) |
| Periphere Schwellung | 11 (2,9) | 3 (1,5) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 10 (2,7) | 0 (0) |
| Pleuraerguss | 14 (3,8) | 5 (2,5) |
| Pneumonie | 16 (4,3) | 4 (2,0) |
| Schmerzen waehrend eines Eingriffes | 10 (2,7) | 8 (4,0) |
| Husten mit Auswurf | 14 (3,8) | 6 (3,0) |
| Pruritus | 79 (21,2) | 13 (6,6) |
| Fieber | 61 (16,4) | 11 (5,6) |
| Ausschlag | 80 (21,4) | 17 (8,6) |
| Ausschlag makulo-papuloes | 11 (2,9) | 3 (1,5) |
| Atemwegsinfektion | 11 (2,9) | 0 (0) |
| Sinusitis | 12 (3,2) | 6 (3,0) |
| Schlafstoerung | 11 (2,9) | 1 (0,5) |
| Wirbelsaeulenschmerz | 13 (3,5) | 9 (4,5) |
| Stomatitis | 50 (13,4) | 13 (6,6) |
| Geschmacksstoerungen[c] | 12 (3,2) | 1 (0,5) |
| Thrombozytopenie | 22 (5,9) | 4 (2,0) |
| Zahnschmerzen | 27 (7,2) | 5 (2,5) |
| Infektion der oberen Atemwege | 44 (11,8) | 16 (8,1) |
| Harnwegsinfektion | 44 (11,8) | 24 (12,1) |
| Vertigo | 23 (6,2) | 2 (1,0) |
| Virusinfektion | 10 (2,7) | 4 (2,0) |
| Sehen verschwommen | 13 (3,5) | 3 (1,5) |
| Erbrechen | 112 (30,0) | 26 (13,1) |
| Gewicht erniedrigt | 19 (5,1) | 10 (5,1) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 52 (13,9) | 2 (1,0) |

Tabelle 30: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N = 373** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N = 198** |

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. widersprüchliche Angaben in Modul 4 B vorhanden, ob es sich um ein PT oder HLT handelt

HLT: High Level Term; 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 31: Häufige schwere UEs[a] (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 373** | **Placebo + Fulvestrant N = 198** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| **Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)** | 305 (81,8) | 72 (36,4) |
| **SOC** | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 180 (48,3) | 6 (3,0) |
| Herzerkrankungen | 12 (3,2) | 3 (1,5) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 30 (8,0) | 7 (3,5) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 13 (3,5) | 5 (2,5) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 29 (7,8) | 8 (4,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 15 (4,0) | 4 (2,0) |
| Untersuchungen | 136 (36,5) | 13 (6,6) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 28 (7,5) | 10 (5,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 22 (5,9) | 8 (4,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 20 (5,4) | 6 (3,0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 19 (5,1) | 14 (7,1) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 12 (3,2) | 0 (0) |
| Gefaesserkrankungen | 22 (5,9) | 13 (6,6) |
| **PT** | | |
| Alaninaminotransferase erhoeht | 33 (8,8) | 1 (0,5) |
| Aspartataminotransferase erhoeht | 22 (5,9) | 1 (0,5) |
| Rueckenschmerzen | 10 (2,7) | 2 (1,0) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhoeht | 12 (3,2) | 6 (3,0) |
| Hypertonie | 18 (4,8) | 12 (6,1) |
| Leukopenie | 25 (6,7) | 0 (0) |
| Lipase erhoeht | 11 (2,9) | 5 (2,5) |
| Neutropenie | 171 (45,8) | 2 (1,0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 65 (17,4) | 0 (0) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 32 (8,6) | 0 (0) |

a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 32: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 373** | **Placebo + Fulvestrant N = 198** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| **Gesamtrate SUEs** | 122 (32,7) | 41 (20,7) |
| **SOC** | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 17 (4,6) | 0 (0) |
| Herzerkrankungen | 12 (3,2) | 4 (2,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 19 (5,1) | 4 (2,0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 13 (3,5) | 3 (1,5) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 32 (8,6) | 9 (4,5) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 17 (4,6) | 3 (1,5) |
| Untersuchungen | 11 (2,9) | 2 (1,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 13 (3,5) | 4 (2,0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 18 (4,8) | 12 (6,1) |

a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes

Tabelle 33: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[a]**<br>**PT[a]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 373** | **Placebo + Fulvestrant N = 198** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| **Gesamtrate Abbrüche[b] wegen UEs** | 58 (15,5) | 13 (6,6) |
| **SOC** | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 2 (0,5) | 0 (0) |
| Herzerkrankungen | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Endokrine Erkrankungen | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Augenerkrankungen | 0 (0) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 5 (1,3) | 2 (1,0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 3 (0,8) | 1 (0,5) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 3 (0,8) | 2 (1,0) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 1 (0,3) | 1 (0,5) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 0 (0) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 27 (7,2) | 1 (0,5) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 1 (0,3) | 1 (0,5) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 2 (0,5) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 6 (1,6) | 1 (0,5) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 5 (1,3) | 0 (0) |
| Gefaesserkrankungen | 1 (0,3) | 0 (0) |
| **PT** | | |
| Schmerzen Oberbauch | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Abszess an Gliedmassen | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Akutes Leberversagen | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Akutes respiratorisches Distress - Syndrom | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Nebenniereninsuffizienz | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Alaninaminotransferase erhoeht | 20 (5,4) | 0 (0) |
| Arthralgie | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Aspartataminotransferase erhoeht | 10 (2,7) | 1 (0,5) |
| Asthenie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Bilirubin konjugiert erhoeht | 1 (0,3) | 0 (0) |

Tabelle 33: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[a]**<br>**PT[a]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 373** | **Placebo + Fulvestrant N = 198** |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Kreatinin im Blut erhoeht | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Kardiomyopathie | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Hirnblutung | 0 (0) | 1 (0,5) |
| chronische Nierenerkrankung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| chronisch-obstruktive Lungenerkrankung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Verwirrtheitszustand | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Delirium | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Arzneimittelbedingter Leberschaden | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Dyspnoe | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Elektrokardiogramm QT verlaengert | 3 (0,8) | 0 (0) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhoeht | 2 (0,5) | 0 (0) |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 2 (0,5) | 1 (0,5) |
| Hepatozellulaere Schaedigung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Lebertoxizitaet | 2 (0,5) | 0 (0) |
| Hyperglykaemie | 0 (0) | 1 (0,5) |
| Ueberempfindlichkeit | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Hyponatriaemie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| interstitielle Lungenerkrankung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Uebelkeit | 1 (0,3) | 1 (0,5) |
| Neutropenie | 2 (0,5) | 0 (0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Pleuraerguss | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Pneumonie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Pruritus | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Lungenembolie | 2 (0,5) | 0 (0) |
| makuloeser Ausschlag | 2 (0,5) | 0 (0) |
| Haemorrhagischer Schock | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Stomatitis | 1 (0,3) | 0 (0) |
| toxischer Hautausschlag | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Urtikaria | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Erbrechen | 3 (0,8) | 0 (0) |

a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b. Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-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

## A.3 – Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 34: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

| **Studie**<br>**Therapie** | **Patientinnen mit Folgetherapie n (%)** | |
|---|---|---|
| | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N = 374** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N = 198** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| Gesamt | 226 (81,9) | 146 (86,4) |
| Chemotherapie | 44 (15,9) | 29 (17,2) |
| Chemotherapie und andere[a] | 93 (33,7) | 63 (37,3) |
| Hormontherapie | 46 (16,7) | 18 (10,7) |
| Hormontherapie und zielgerichtete Therapie / andere[b] | 39 (14,1) | 34 (20,1) |
| Zielgerichtete Therapie | 4 (1,4) | 2 (1,2) |

a. Chemotherapie in Kombination mit jeglicher anderen Therapie (d. h. Hormontherapie und / oder zielgerichtete Therapie und / oder andere Therapien)
b. Hormontherapie + zielgerichtete Therapie + andere Therapie ohne Chemotherapie

n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie (die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben; dies waren im Interventionsarm 276 Patientinnen und im Kontrollarm 169 Patientinnen); N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

## Anhang B – Fragestellung B1

### B.1 – Kaplan-Meier-Kurven

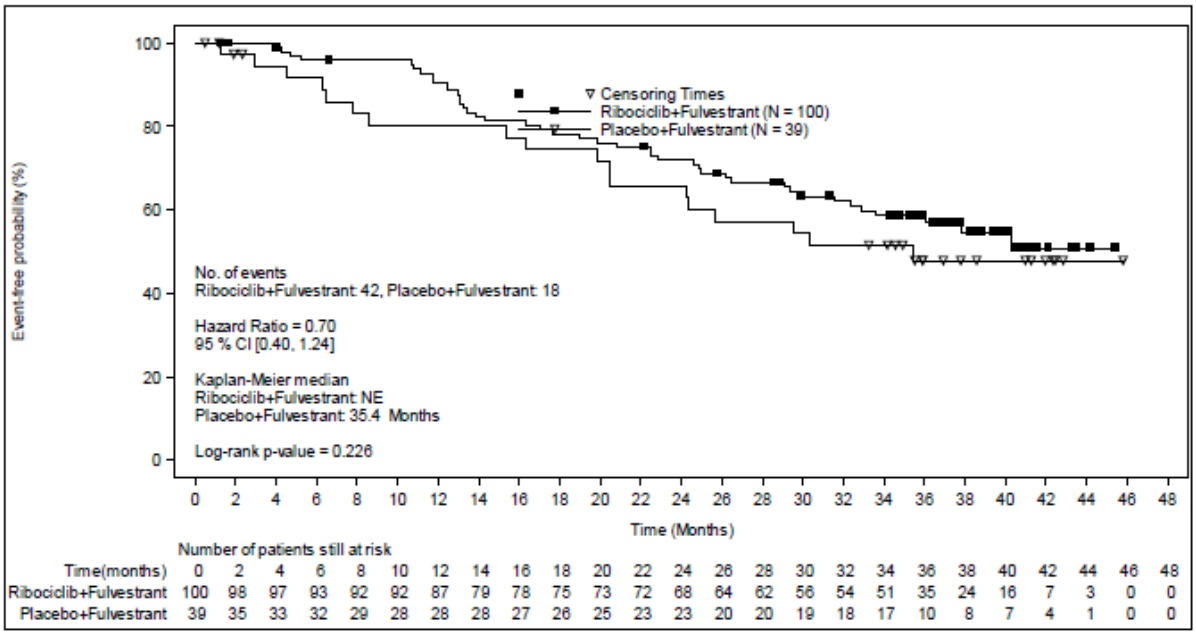


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Fragestellung B1

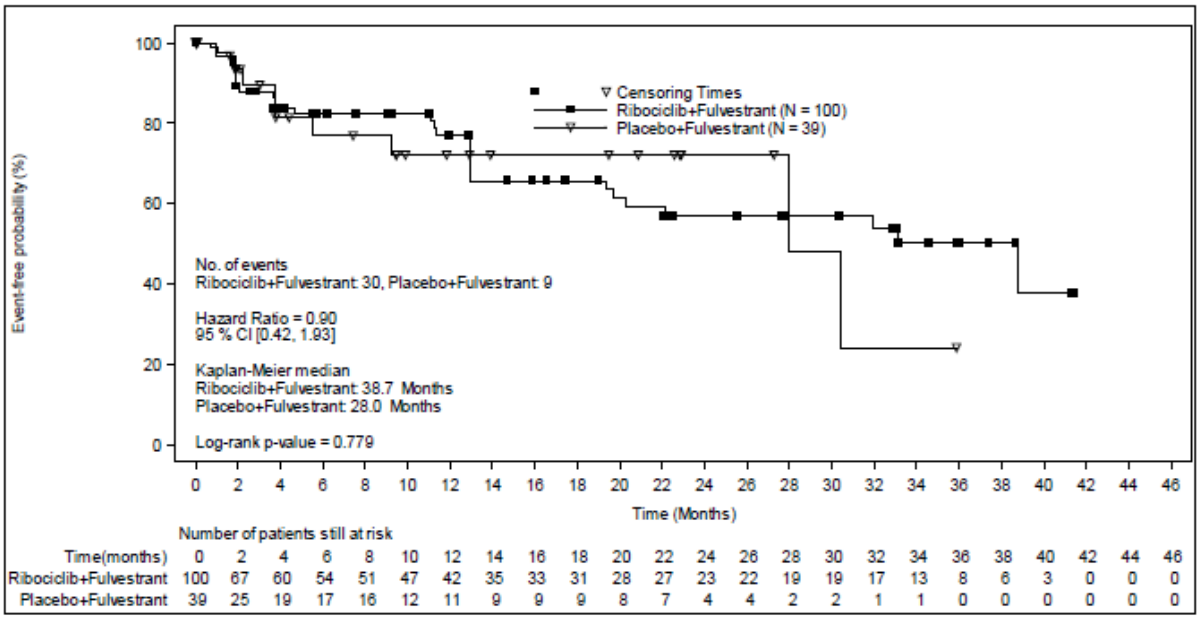


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

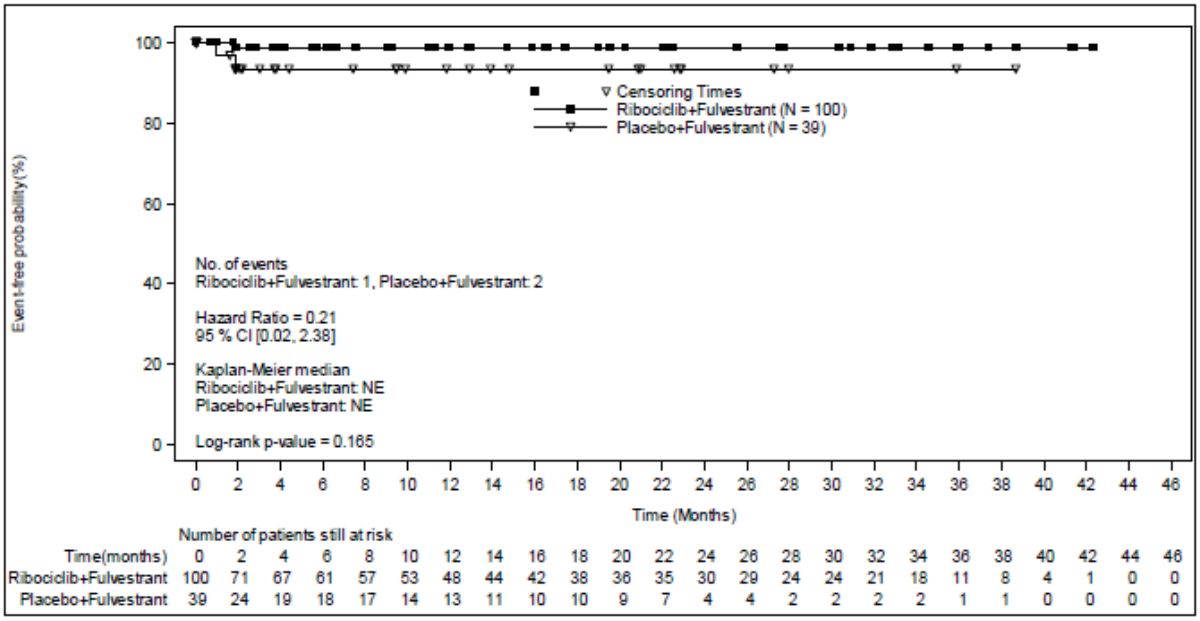


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

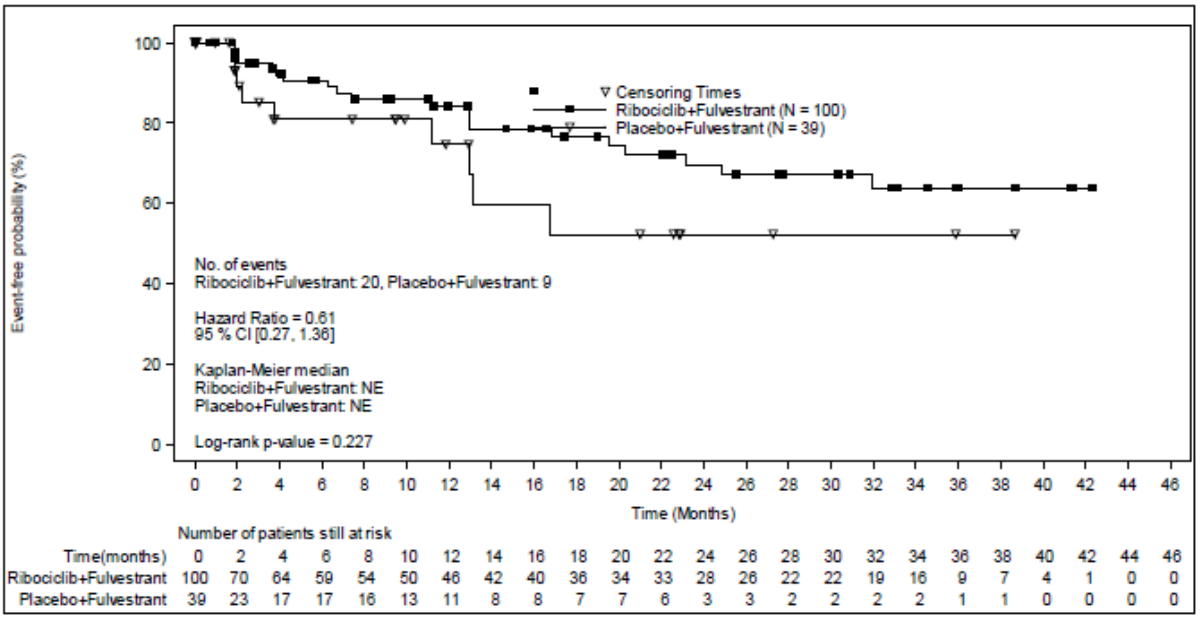


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

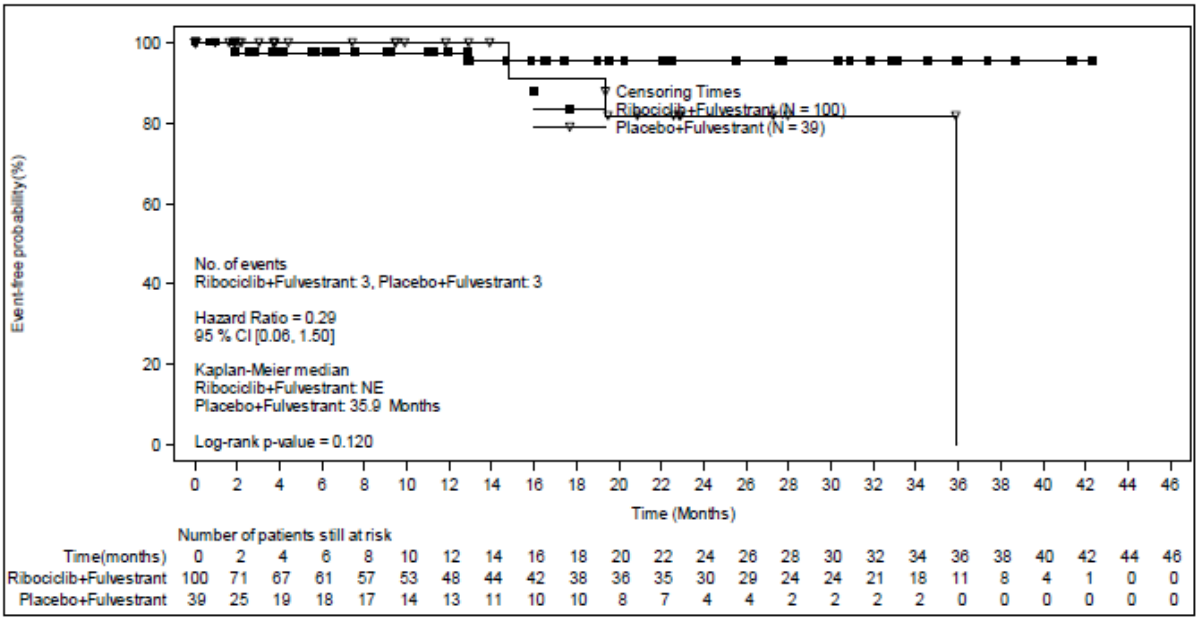


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

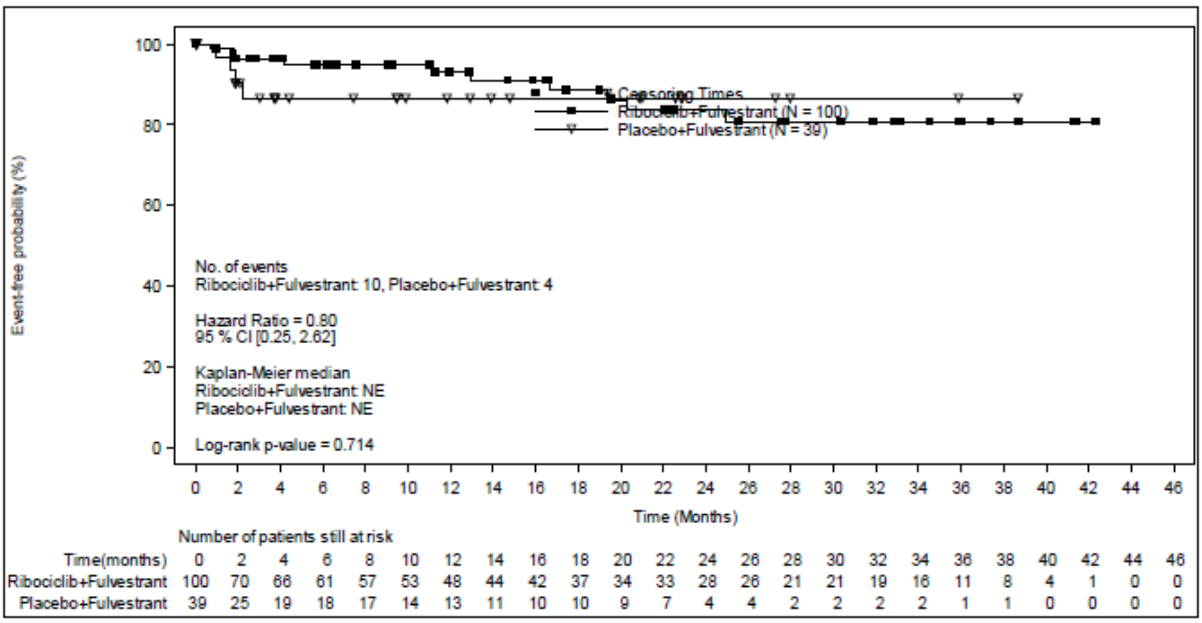


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

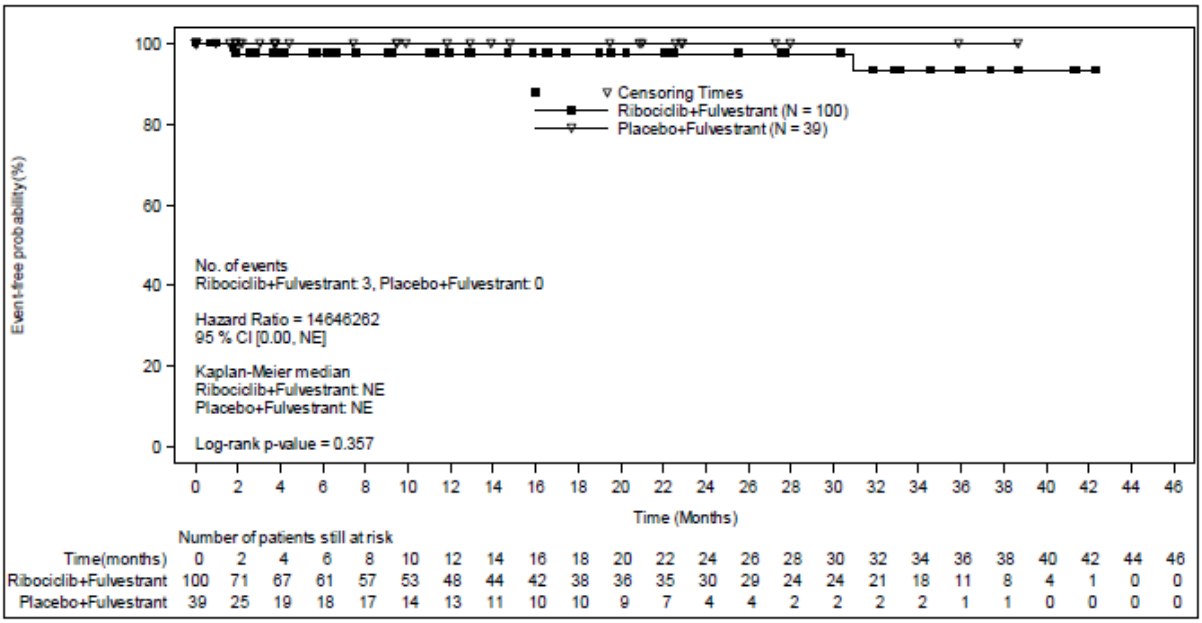


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

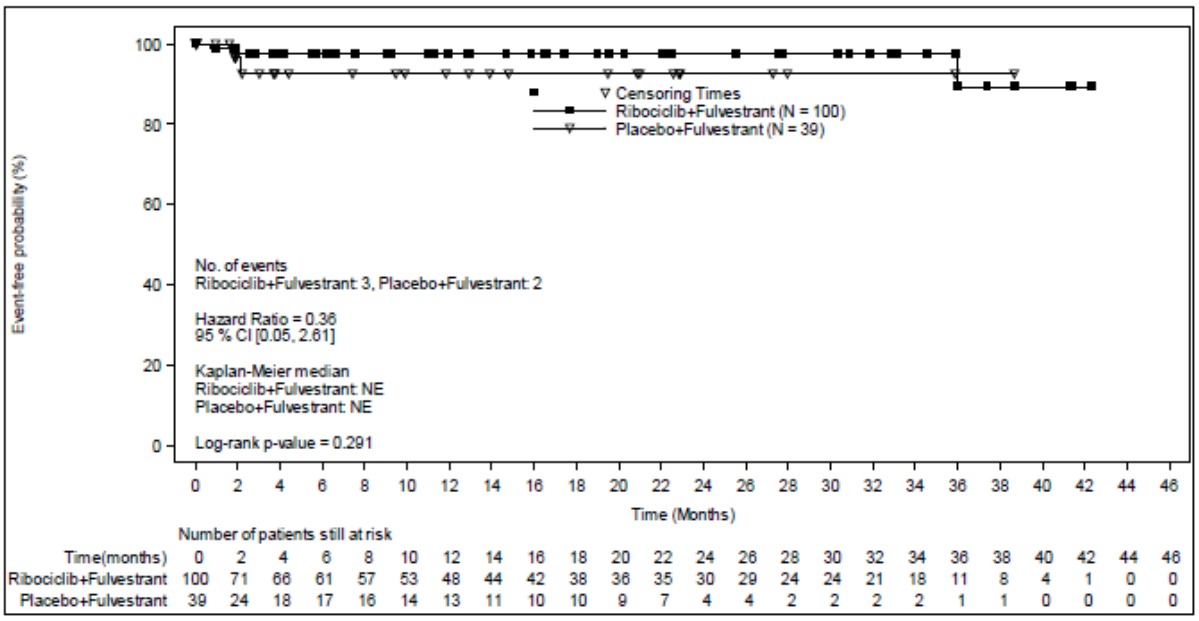


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

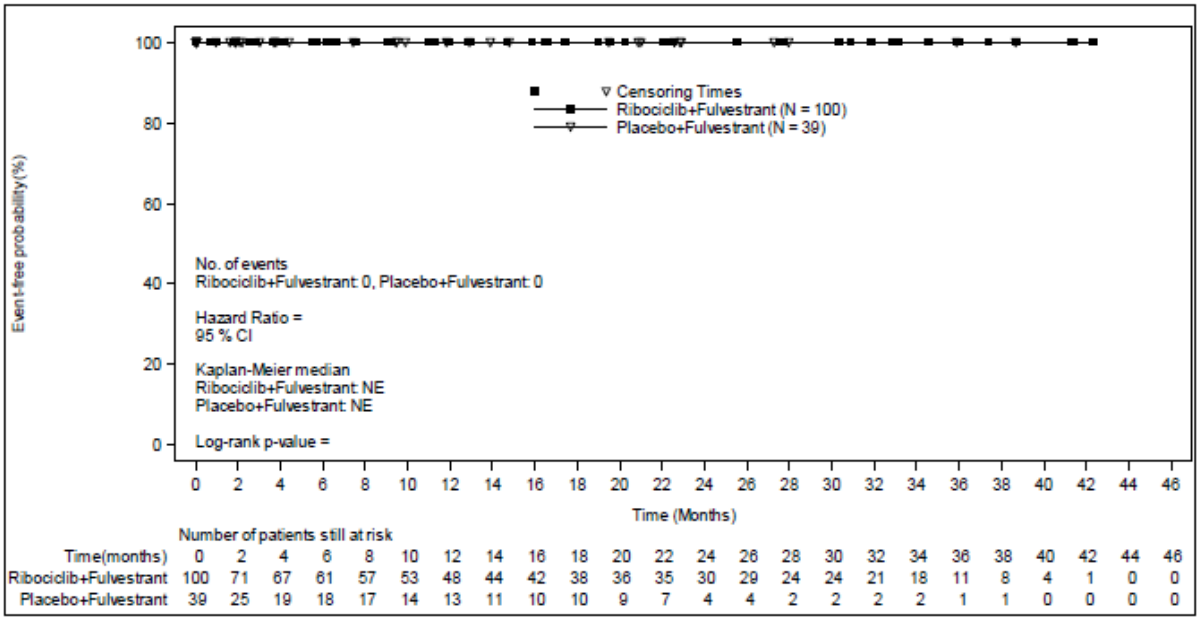


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

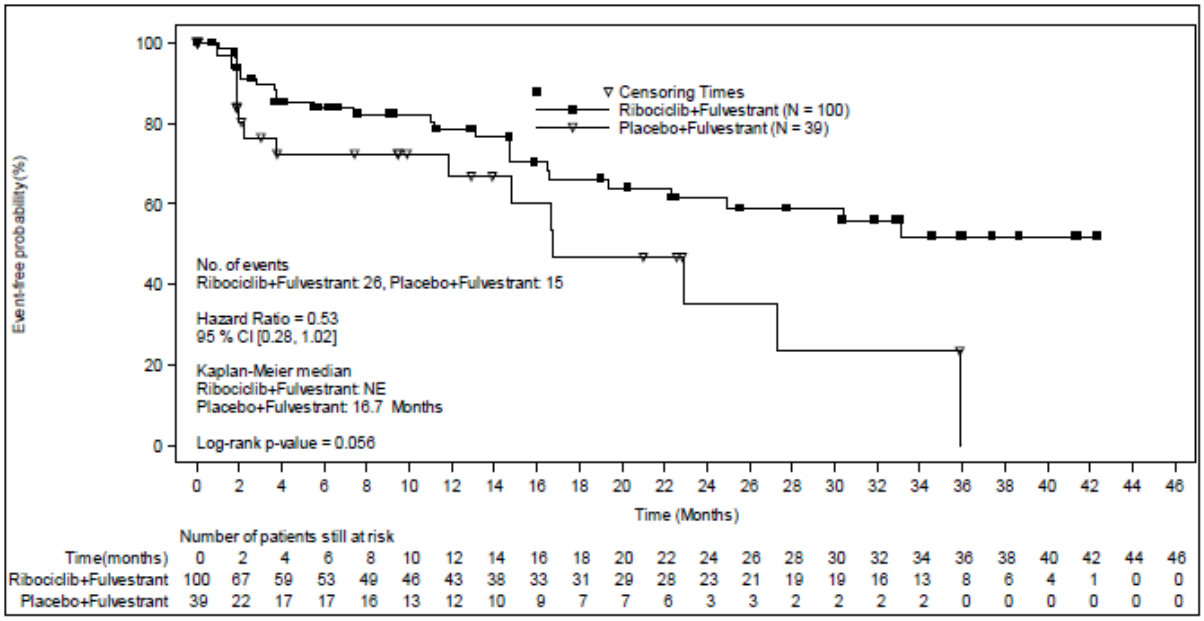


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

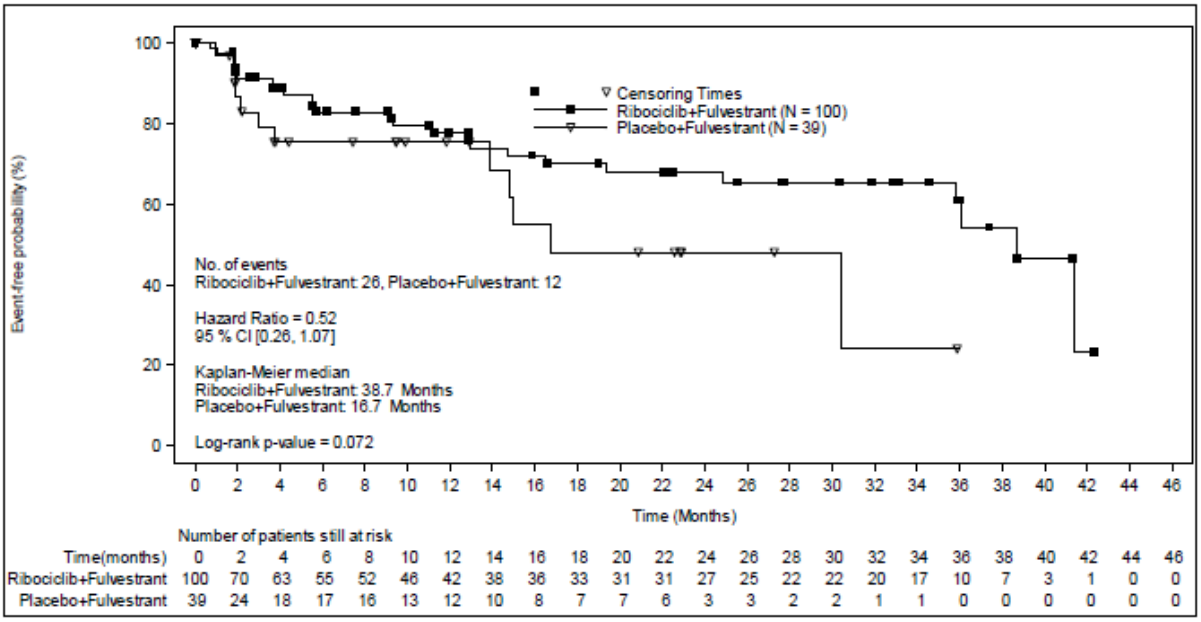


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

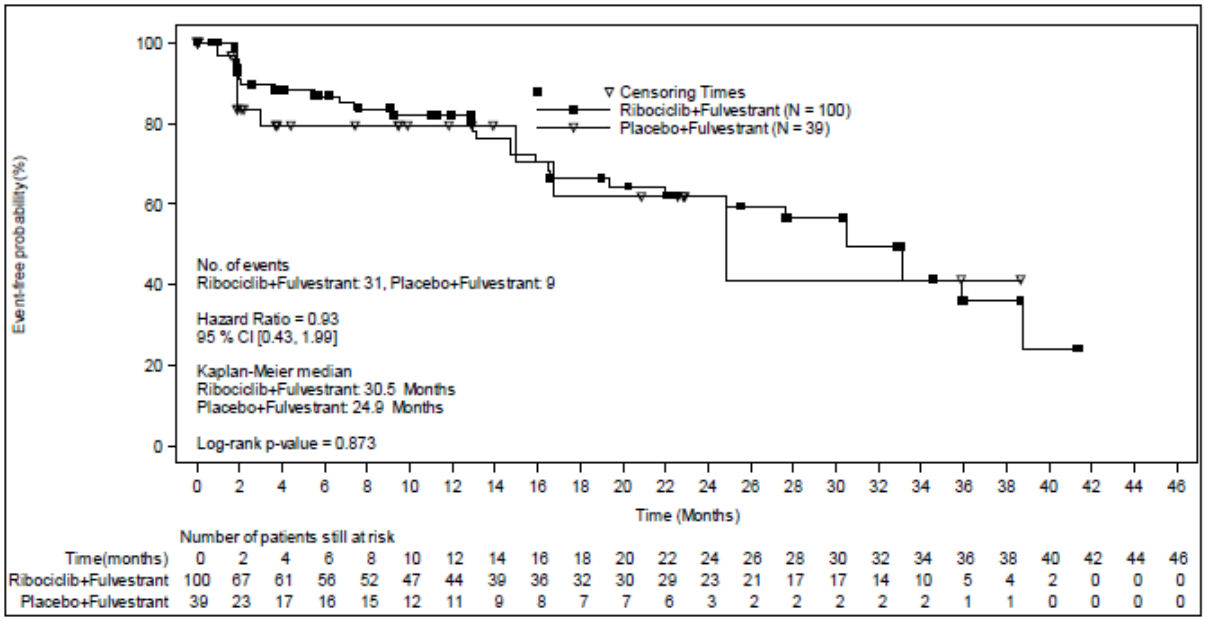


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

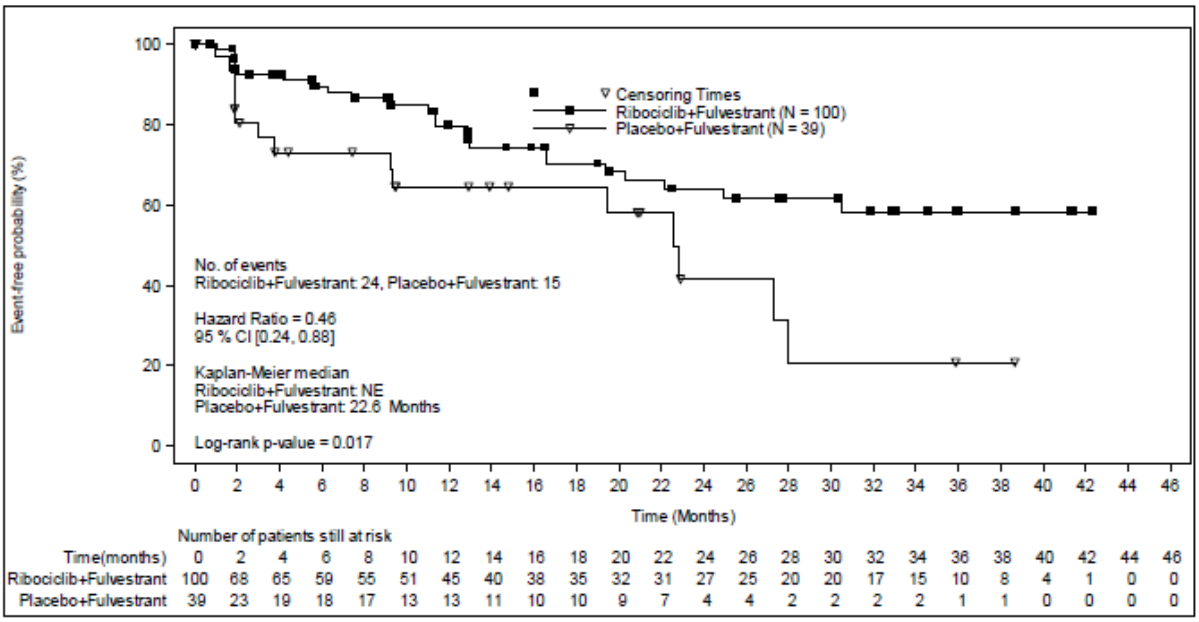


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

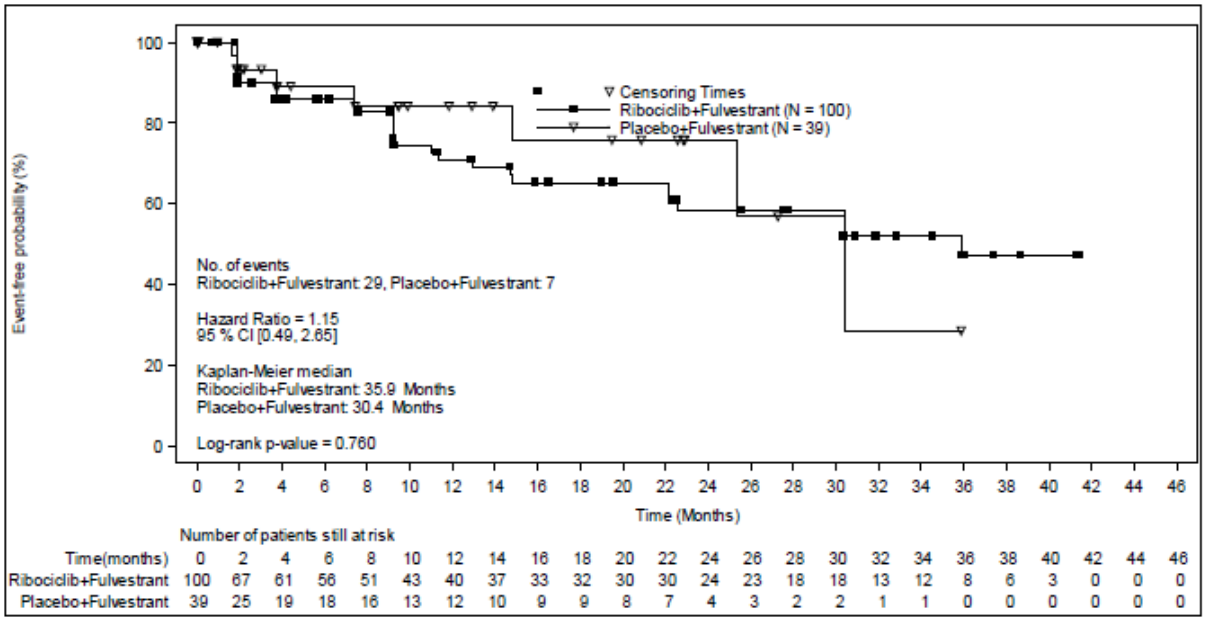


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

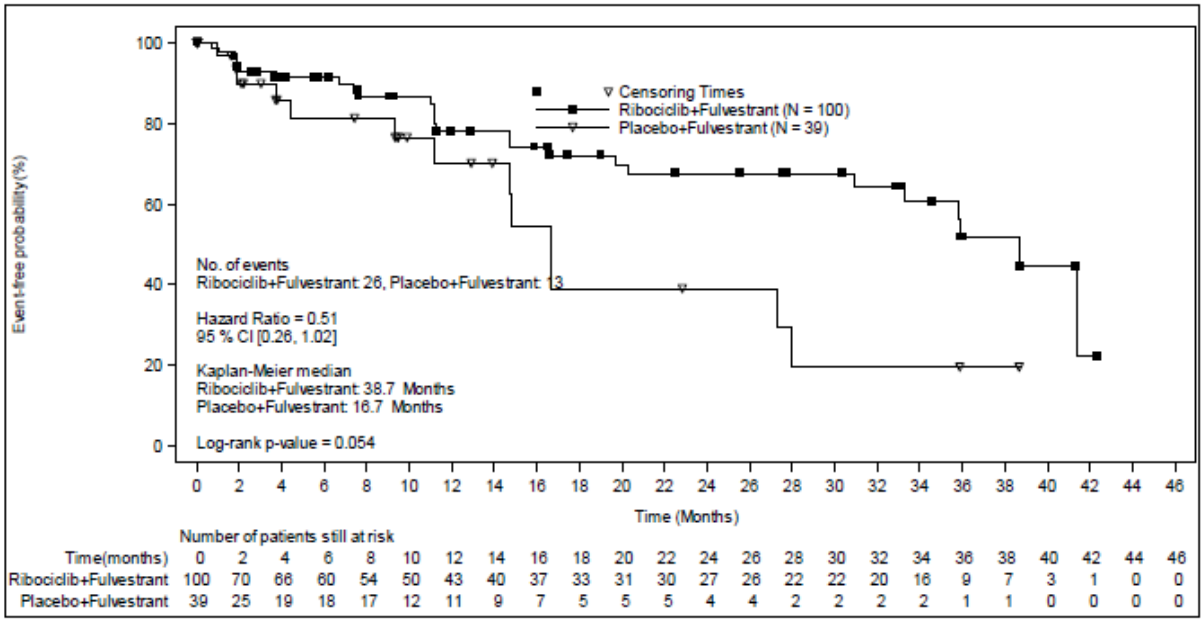


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

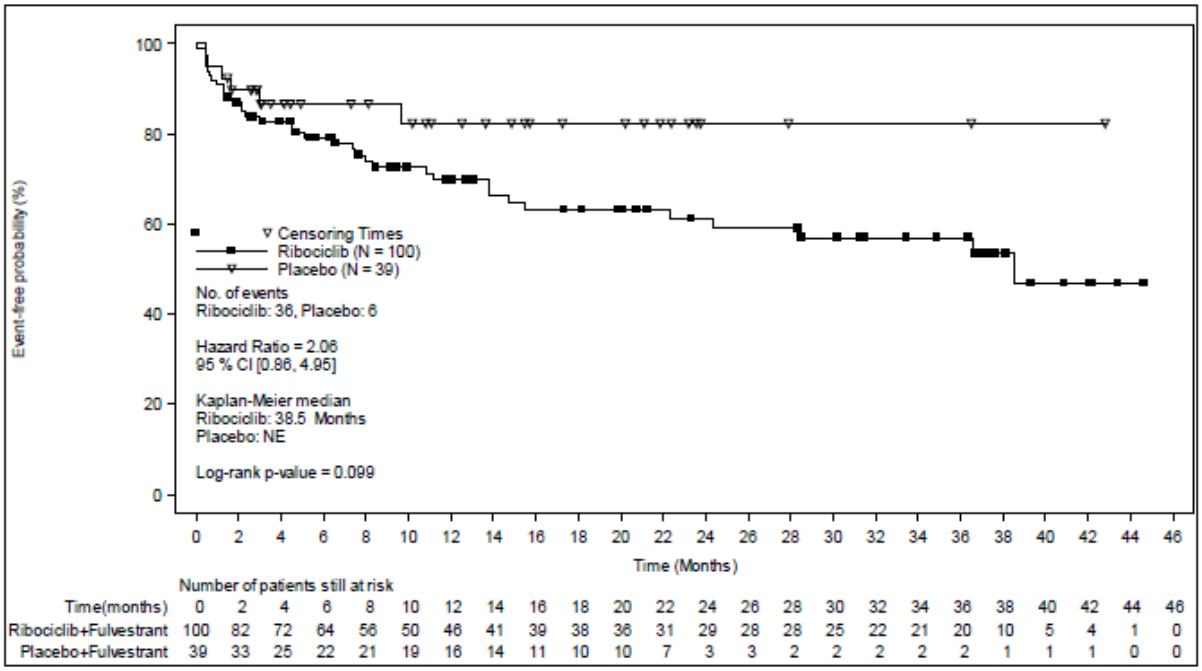


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs, Fragestellung B1

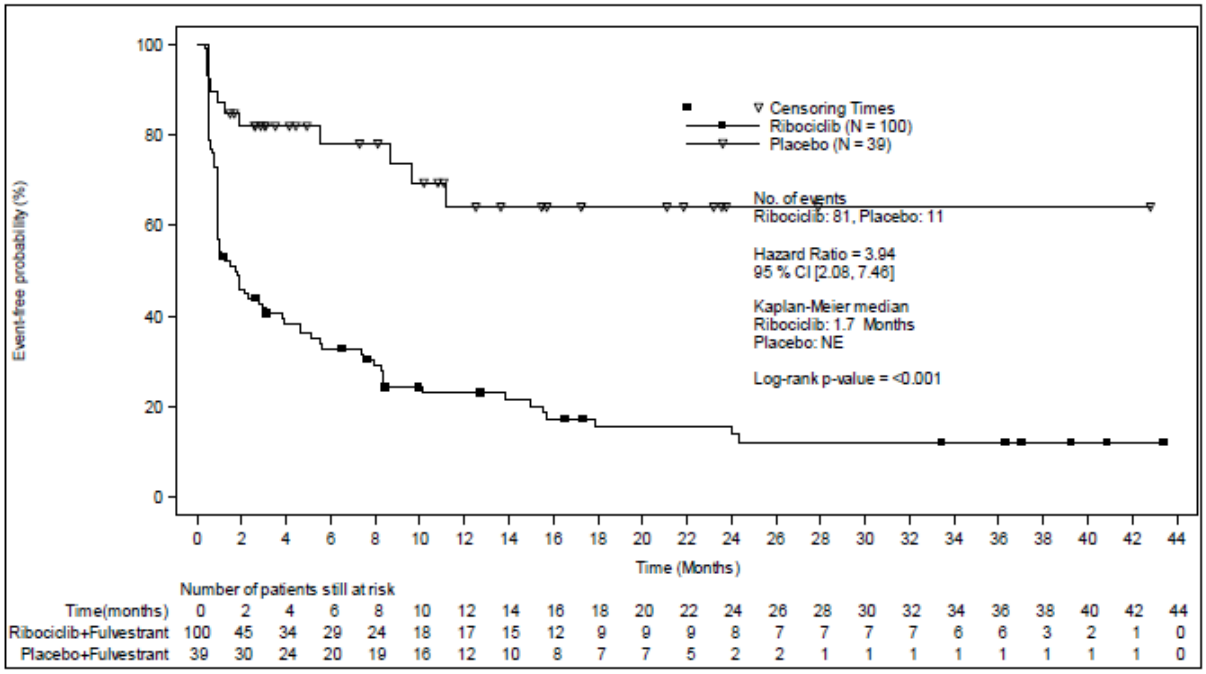


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung B1

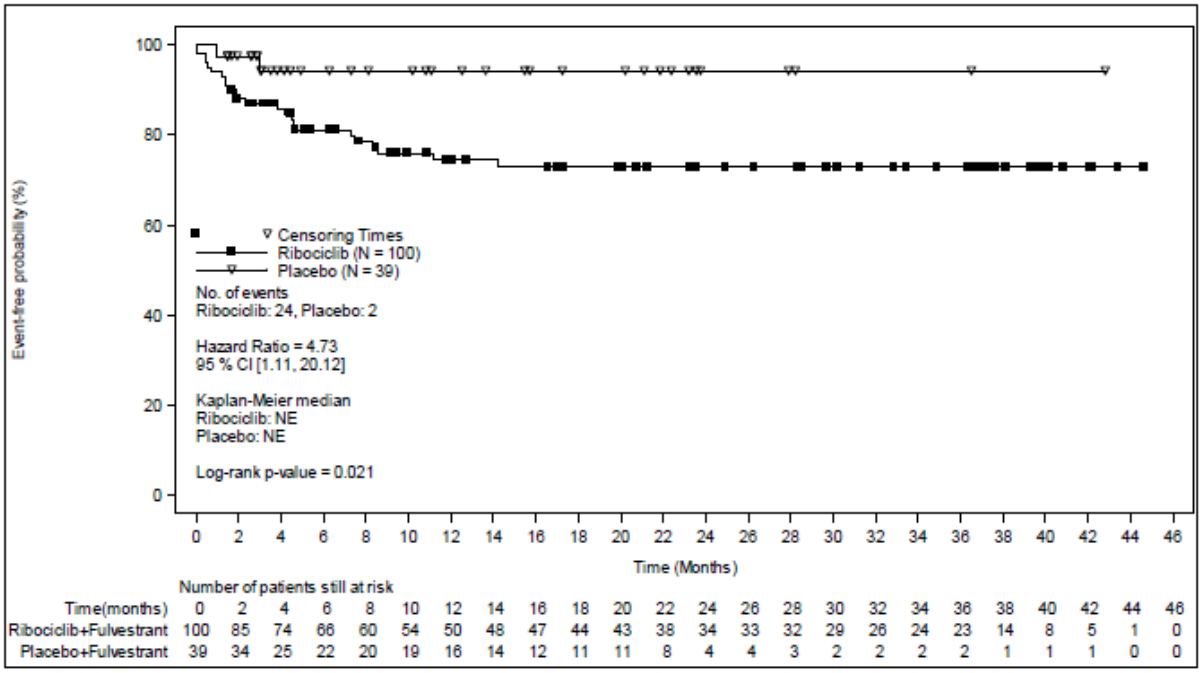


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Fragestellung B1

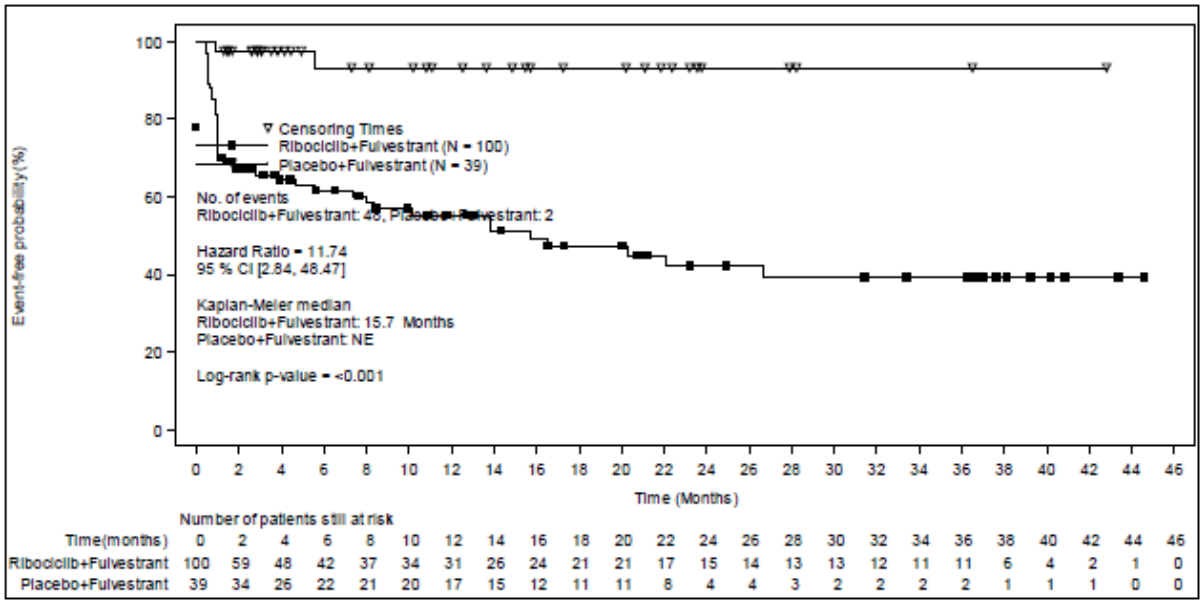


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung B1

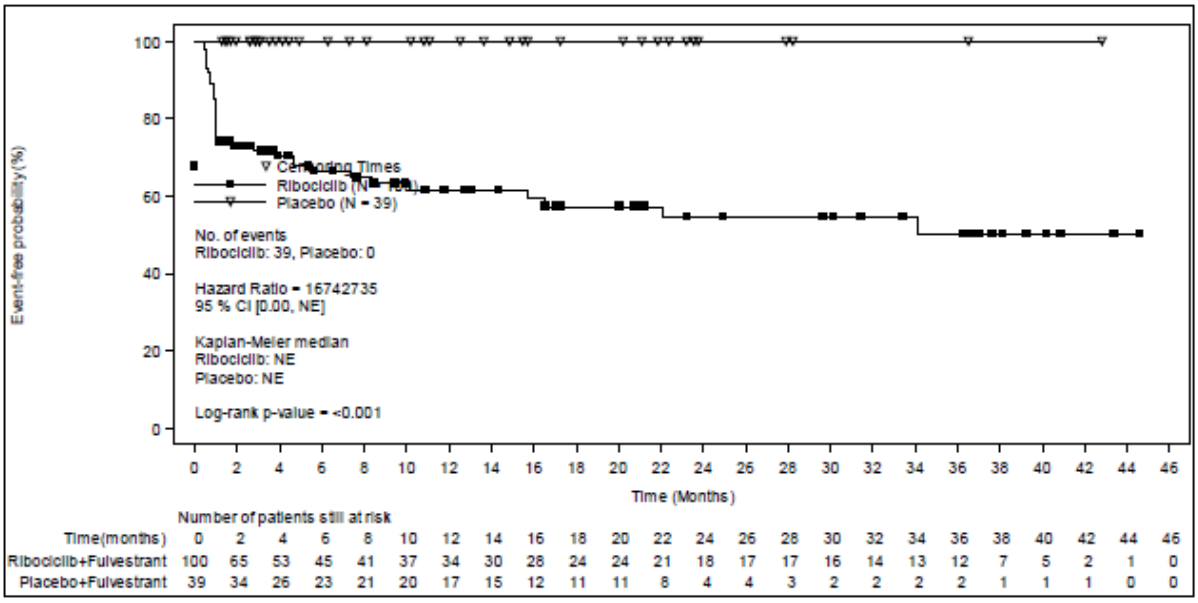


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3–4), Fragestellung B1

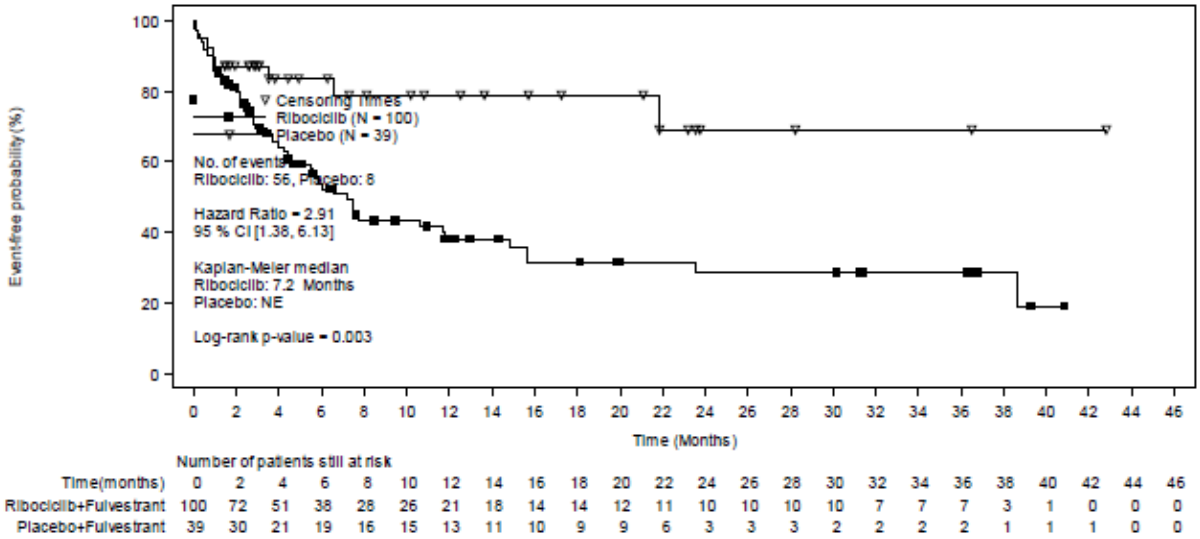


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Fragestellung B1

**Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenergebnisse**

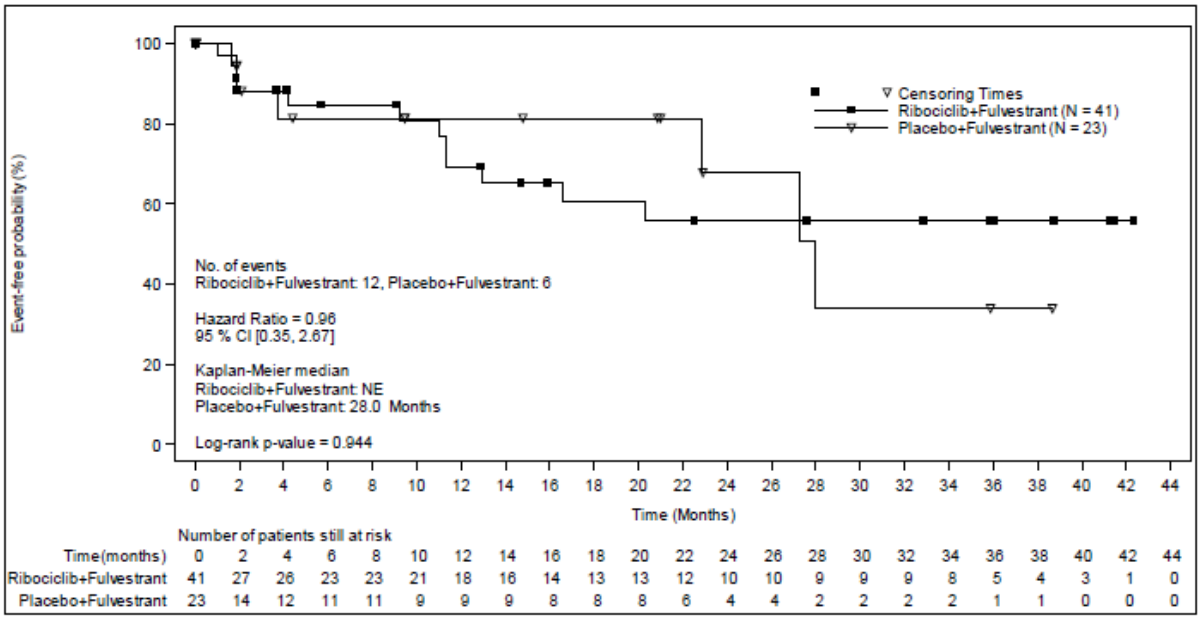


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 – Subgruppe: Alter < 65 Jahre

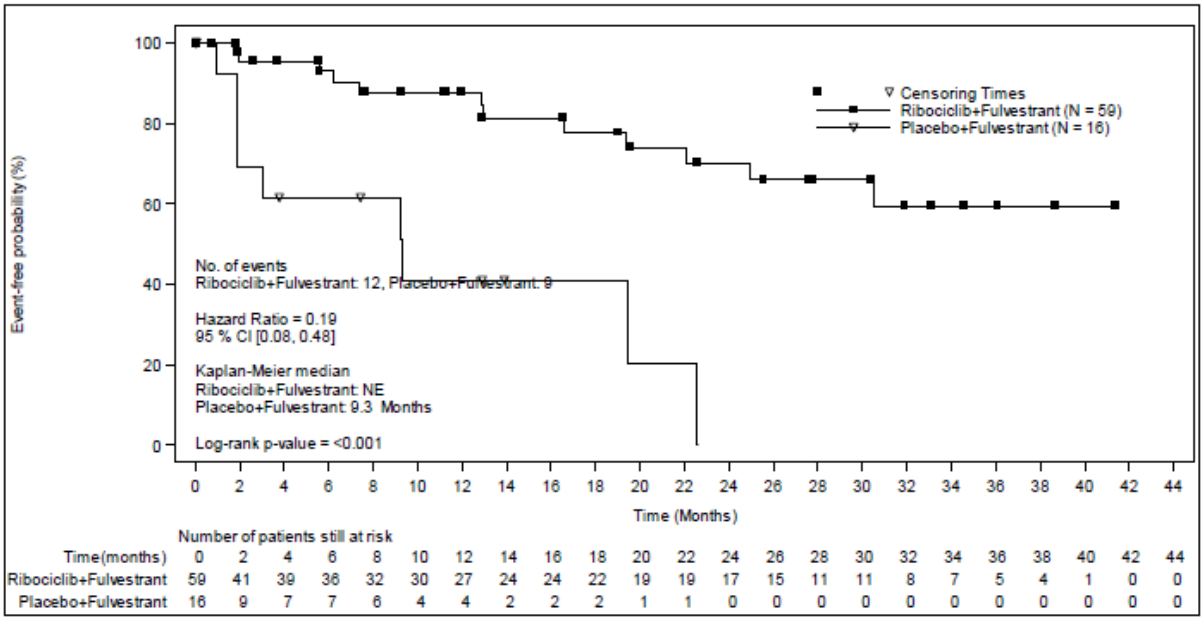


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 – Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre

## B.2 – 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 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 ≥ 5 % Patientinnen in mindestens 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 35: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 100** | **Placebo + Fulvestrant N = 39** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| **Gesamtrate UEs** | 100 (100) | 37 (94,9) |
| **SOC** | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 64 (64,0) | 5 (12,8) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 10 (10,0) | 1 (2,6) |
| Augenerkrankungen | 28 (28,0) | 6 (15,4) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 78 (78,0) | 21 (53,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 66 (66,0) | 25 (64,1) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 51 (51,0) | 16 (41,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 19 (19,0) | 9 (23,1) |
| Untersuchungen | 53 (53,0) | 10 (25,6) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 28 (28,0) | 7 (17,9) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 50 (50,0) | 27 (69,2) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 44 (44,0) | 14 (35,9) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 24 (24,0) | 10 (25,6) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 18 (18,0) | 7 (17,9) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 38 (38,0) | 14 (35,9) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 56 (56,0) | 8 (20,5) |
| Gefaesserkrankungen | 35 (35,0) | 12 (30,8) |
| **PT** | | |
| Alaninaminotransferase erhoeht | 17 (17,0) | 2 (5,1) |
| Alopezie | 19 (19,0) | 2 (5,1) |
| Anaemie | 24 (24,0) | 5 (12,8) |
| Arthralgie | 21 (21,0) | 12 (30,8) |
| Aspartataminotransferase erhoeht | 13 (13,0) | 1 (2,6) |
| Asthenie | 15 (15,0) | 3 (7,7) |
| Rueckenschmerzen | 16 (16,0) | 9 (23,1) |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht | 4 (4,0) | 4 (10,3) |
| Knochenschmerzen | 10 (10,0) | 6 (15,4) |
| Obstipation | 19 (19,0) | 6 (15,4) |
| Husten | 18 (18,0) | 7 (17,9) |
| Appetit vermindert | 12 (12,0) | 3 (7,7) |
| Diarrhoe | 32 (32,0) | 10 (25,6) |

Tabelle 35: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N = 100** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N = 39** |
| Schwindelgefuehl | 13 (13,0) | 3 (7,7) |
| Dyspepsie | 12 (12,0) | 2 (5,1) |
| Dyspnoe | 15 (15,0) | 5 (12,8) |
| Ermuedung | 34 (34,0) | 16 (41,0) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhoeht | 9 (9,0) | 4 (10,3) |
| Kopfschmerz | 19 (19,0) | 6 (15,4) |
| Hitzewallung | 10 (10,0) | 7 (17,9) |
| Hypertonie | 15 (15,0) | 0 (0) |
| Schlaflosigkeit | 11 (11,0) | 6 (15,4) |
| Leukopenie | 15 (15,0) | 0 (0) |
| Muskelspasmen | 7 (7,0) | 5 (12,8) |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 4 (4,0) | 6 (15,4) |
| Myalgie | 6 (6,0) | 5 (12,8) |
| Nasopharyngitis | 14 (14,0) | 3 (7,7) |
| Uebelkeit | 45 (45,0) | 12 (30,8) |
| Neutropenie | 51 (51,0) | 0 (0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 19 (19,0) | 0 (0) |
| Oedem peripher | 15 (15,0) | 3 (7,7) |
| Schmerz in einer Extremitaet | 14 (14,0) | 12 (30,8) |
| Pruritus | 19 (19,0) | 3 (7,7) |
| Fieber | 7 (7,0) | 6 (15,4) |
| Ausschlag | 18 (18,0) | 0 (0) |
| Infektion der oberen Atemwege | 10 (10,0) | 2 (5,1) |
| Harnwegsinfektion | 10 (10,0) | 6 (15,4) |
| Erbrechen | 22 (22,0) | 7 (17,9) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 10 (10,0) | 0 (0) |

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 % Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 36: Häufige schwere UEs[a] (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 100** | **Placebo + Fulvestrant N = 39** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| **Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)** | 81 (81,0) | 11 (28,2) |
| **SOC** | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 48 (48,0) | 2 (5,1) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 8 (8,0) | 2 (5,1) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 7 (7,0) | 1 (2,6) |
| Untersuchungen | 29 (29,0) | 5 (12,8) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 7 (7,0) | 1 (2,6) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 5 (5,0) | 2 (5,1) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (1,0) | 2 (5,1) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 6 (6,0) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 5 (5,0) | 4 (10,3) |
| Gefaesserkrankungen | 8 (8,0) | 0 (0) |
| **PT** | | |
| Alaninaminotransferase erhoeht | 9 (9,0) | 0 (0) |
| Anaemie | 10 (10,0) | 2 (5,1) |
| Aspartataminotransferase erhoeht | 8 (8,0) | 1 (2,6) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhoeht | 7 (7,0) | 3 (7,7) |
| Hypertonie | 6 (6,0) | 0 (0) |
| Leukopenie | 5 (5,0) | 0 (0) |
| Neutropenie | 39 (39,0) | 0 (0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 17 (17,0) | 0 (0) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 5 (5,0) | 0 (0) |

a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 37: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[b]**<br>**PT[b]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 100** | **Placebo + Fulvestrant N = 39** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| **Gesamtrate SUEs** | 36 (36,0) | 6 (15,4) |
| **SOC** | | |
| Herzerkrankungen | 6 (6,0) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 9 (9,0) | 2 (5,1) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 7 (7,0) | 1 (2,6) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 2 (2,0) | 2 (5,1) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 5 (5,0) | 0 (0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (1,0) | 2 (5,1) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 6 (6,0) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 4 (4,0) | 3 (7,7) |

a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[a]**<br>**PT[a]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 100** | **Placebo + Fulvestrant N = 39** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| **Gesamtrate Abbrüche[b] wegen UEs** | 24 (24,0) | 2 (5,1) |
| **SOC** | | |
| Herzerkrankungen | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Augenerkrankungen | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (3,0) | 1 (2,6) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 2 (2,0) | 0 (0) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 2 (2,0) | 0 (0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 7 (7,0) | 0 (0) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 4 (4,0) | 0 (0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (1,0) | 1 (2,6) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 3 (3,0) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Gefaesserkrankungen | 1 (1,0) | 0 (0) |
| **PT** | | |
| Abdominalschmerz | 0 (0) | 1 (2,6) |
| Schmerzen Oberbauch | 1 (1,0) | 0 (0) |
| akute Nierenschaedigung | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Alaninaminotransferase erhoeht | 3 (3,0) | 0 (0) |
| Angina pectoris | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Aspartataminotransferase erhoeht | 3 (3,0) | 0 (0) |
| Asthenie | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Knochenschmerzen | 1 (1,0) | 0 (0) |
| apoplektischer Insult | 1 (1,0) | 0 (0) |
| chronische Nierenerkrankung | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Orientierungsstoerung | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Schwindelgefuehl | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Geschmacksstoerung | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Sturz | 1 (1,0) | 0 (0) |

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

| **Studie** | **Patientinnen mit Ereignis n (%)** | |
|---|---|---|
| **SOC[a]**<br>**PT[a]** | **Ribociclib + Fulvestrant N = 100** | **Placebo + Fulvestrant N = 39** |
| Ermuedung | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhoeht | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Hepatozellulaere Schaedigung | 2 (2,0) | 0 (0) |
| Hyperamylasaemie | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Hypotonie | 1 (1,0) | 0 (0) |
| ischaemischer Schlaganfall | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Gemuetszustand veraendert | 0 (0) | 1 (2,6) |
| Uebelkeit | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Lungenembolie | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Ausschlag makulo-papuloes | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Nierenversagen | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Sehschaerfe vermindert | 1 (1,0) | 0 (0) |
| Erbrechen | 1 (1,0) | 0 (0) |

a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b. Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-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

## B.3 – Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 39: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Studie**<br>**Therapie** | **Patientinnen mit Folgetherapie n (%)** | |
|---|---|---|
| | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N = 100** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N = 39** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| Gesamt | 64 (80,0) | 28 (75,7) |
| Chemotherapie | 22 (27,5) | 5 (13,5) |
| Chemotherapie und andere[a] | 22 (27,5) | 17 (45,9) |
| Hormontherapie | 10 (12,5) | 1 (2,7) |
| Hormontherapie und zielgerichtete Therapie / andere[b] | 9 (11,3) | 5 (13,5) |
| Zielgerichtete Therapie | 1 (1,3) | 0 (0) |

a. Chemotherapie in Kombination mit jeglicher anderen Therapie (d. h. Hormontherapie und / oder zielgerichtete Therapie und / oder andere Therapien)
b. Hormontherapie + zielgerichtete Therapie + andere Therapie ohne Chemotherapie

n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie (die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben; dies waren im Interventionsarm 80 Patientinnen und im Kontrollarm 37 Patientinnen); N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

### C.1 – Fragestellung A1

Tabelle 40: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | | | | |
| Gesundheitszustand, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[d, e] | | | | | |
| EQ-5D VAS (≥ 7 Punkte) (ergänzend dargestellt) | 374 | 35,8 [30,39; 41,43]<br>127 (34,0) | 198 | 34,9 [27,60; 38,90]<br>62 (31,3) | 0,94 [0,69; 1,27]; 0,683 |
| EQ-5D VAS (≥ 10 Punkte) (ergänzend dargestellt) | 374 | 35,9 [31,05; 41,43]<br>121 (32,4) | 198 | 34,9 [27,63; 38,90]<br>60 (30,3) | 0,91 [0,67; 1,25]; 0,574 |

a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
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.
e. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-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

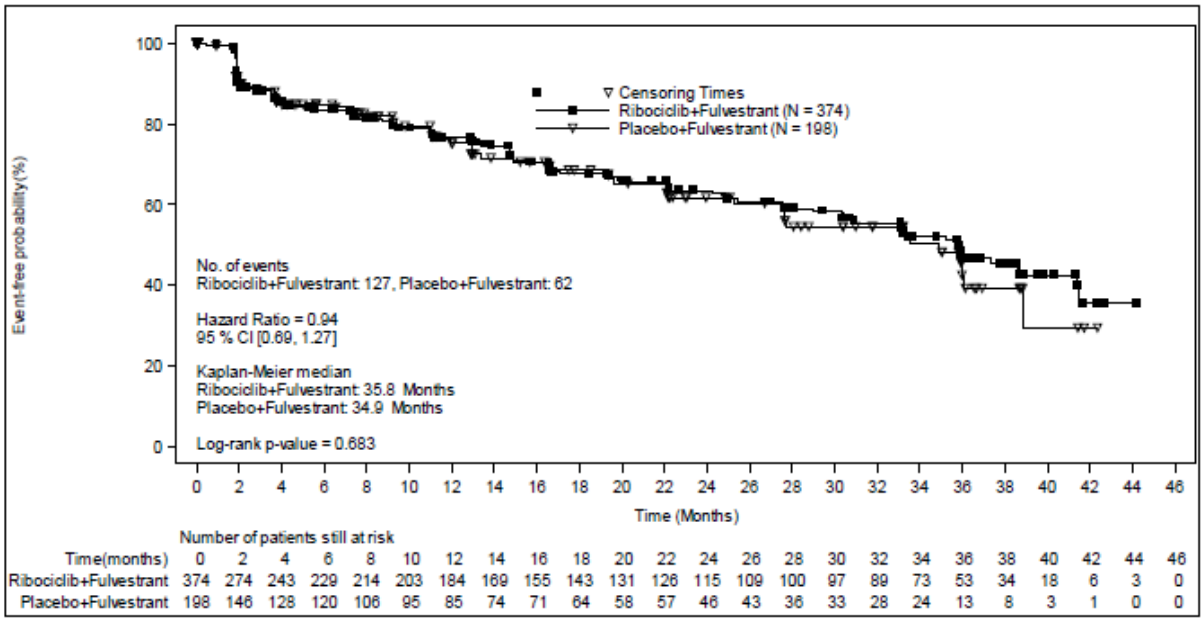


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 Punkte), Fragestellung A1 (ergänzende Darstellung)

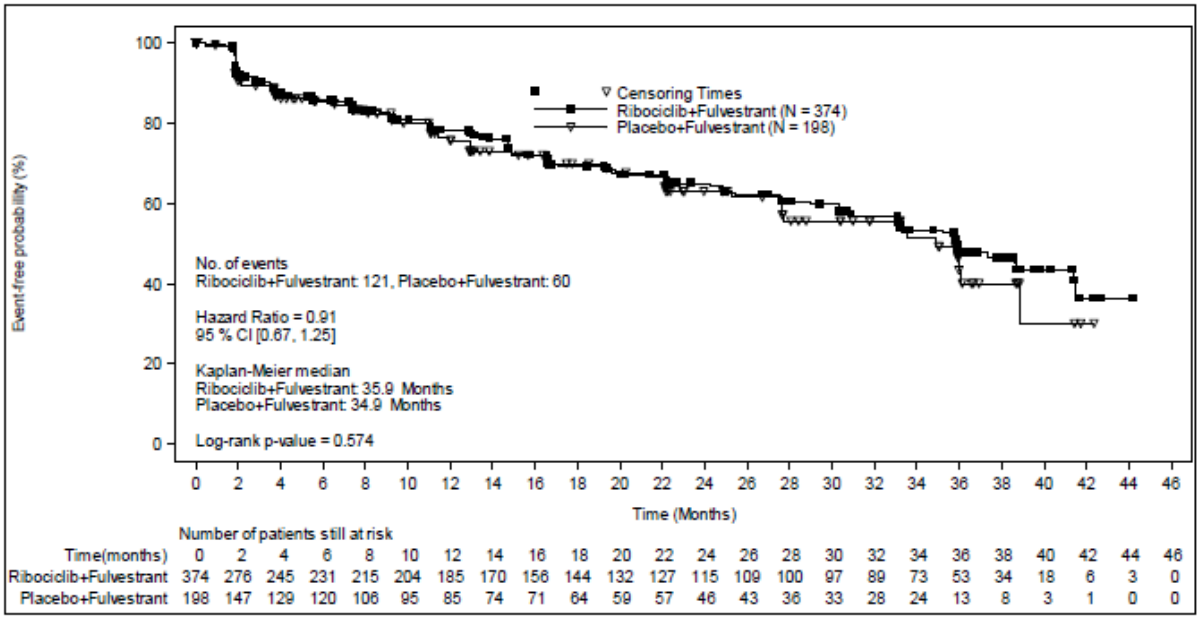


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (ergänzende Darstellung)

## C.2 – Fragestellung B1

Tabelle 41: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | | | | |
| Gesundheitszustand, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[d, e] | | | | | |
| EQ-5D VAS (≥ 7 Punkte) (ergänzend dargestellt) | 100 | 32,5 [14,75; n. b.]<br>34 (34,0) | 39 | 22,9 [11,07; 38,67]<br>14 (35,9) | 0,70 [0,37; 1,34]; 0,282 |
| EQ-5D VAS (≥ 10 Punkte) (ergänzend dargestellt) | 100 | 33,1 [16,59; n. b.]<br>32 (32,0) | 39 | 28,0 [11,07; 38,67]<br>13 (33,3) | 0,69 [0,36; 1,35]; 0,278 |

a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT
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.
e. Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-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

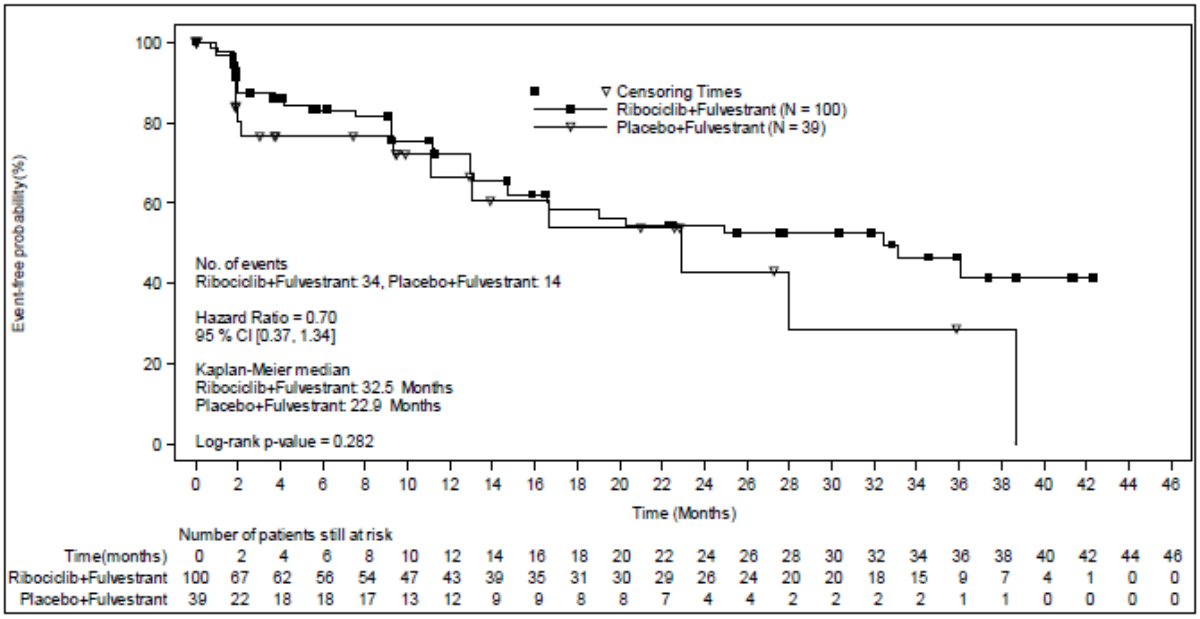


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 Punkte), Fragestellung B1 (ergänzende Darstellung)

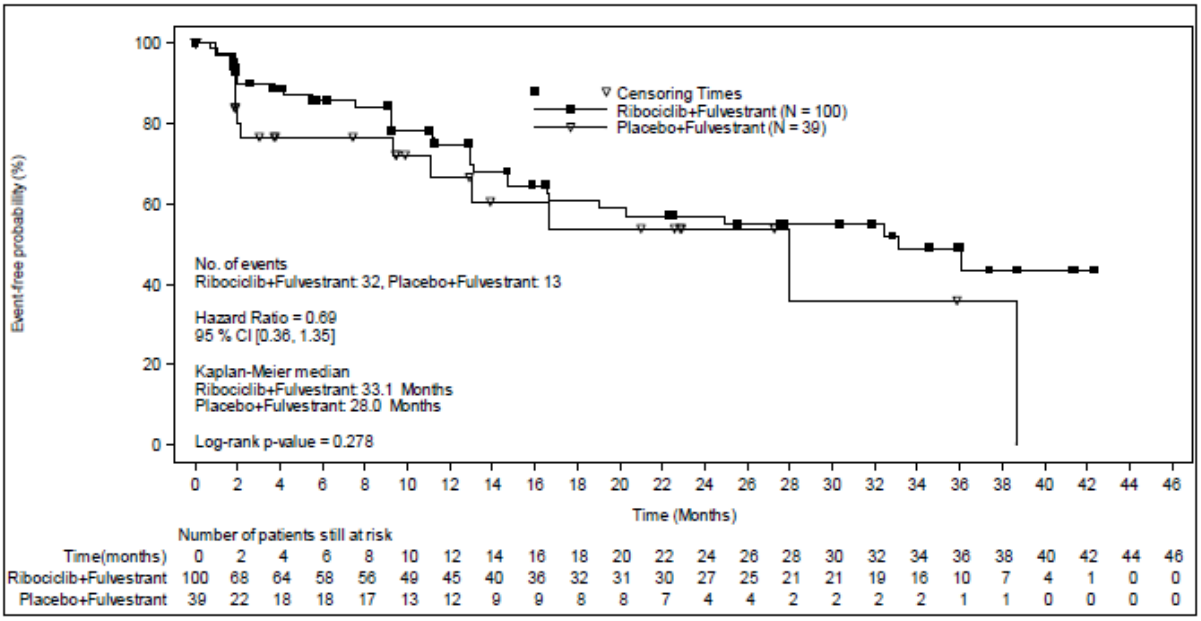


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (ergänzende Darstellung)

## Anhang D – Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der Gesamtpopulation

### D.1 – Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 42: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien (≥ 5 % der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

| **Studie**<br>**Wirkstoffklasse[a]**<br>**Wirkstoff** | **Patientinnen mit Folgetherapie n (%)** | |
|---|---|---|
| | **Ribociclib + Fulvestrant**<br>**N = 484** | **Placebo + Fulvestrant**<br>**N = 242** |
| **MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)** | | |
| Gesamt | 295 (61,0) | 177 (73,1) |
| Aromatasehemmer | 156 (32,2) | 107 (44,2) |
| Exemestan | 95 (19,6) | 70 (28,9) |
| Letrozol | 70 (14,5) | 53 (21,9) |
| Pyrimidin-Analoga | 122 (25,2) | 75 (31,0) |
| Capecitabin | 112 (23,1) | 68 (28,1) |
| Proteinkinase-Inhibitoren | 108 (22,3) | 96 (39,7) |
| Everolimus | 81 (16,7) | 61 (25,2) |
| Palbociclib | 30 (6,2) | 43 (17,8) |
| Taxane | 97 (20,0) | 71 (29,3) |
| Paclitaxel | 69 (14,3) | 54 (22,3) |
| Docetaxel | 15 (3,1) | 13 (5,4) |
| selektive Immunsuppressiva | 81 (16,7) | 61 (25,2) |
| Everolimus | 81 (16,7) | 61 (25,2) |
| Antiöstrogene | 78 (16,1) | 44 (18,2) |
| Fulvestrant | 54 (11,2) | 31 (12,8) |
| Tamoxifen | 24 (5,0) | 14 (5,8) |
| Anthrazykline und verwandte Substanzen | 41 (8,5) | 36 (14,9) |
| Epirubicin | 17 (3,5) | 14 (5,8) |
| andere antineoplastische Mittel | 37 (7,6) | 17 (7,0) |
| Eribulin | 29 (6,0) | 12 (5,0) |
| Vinkaalkaloide und Analoga | 36 (7,4) | 12 (5,0) |
| Monoklonale Antikörper | 23 (4,8) | 22 (9,1) |
| Bevacizumab | 17 (3,5) | 16 (6,6) |
| Stickstofflost-Analoga | 22 (4,5) | 16 (6,6) |
| Cyclophosphamid | 22 (4,5) | 16 (6,6) |
| Platinhaltige Verbindungen | 21 (4,3) | 13 (5,4) |
| Antineovaskuläre Mittel | 17 (3,5) | 16 (6,6) |
| Bevacizumab | 17 (3,5) | 16 (6,6) |

a. Klassifikation nach ATC (codiert nach WHO-DD, Version März, 2016); 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 (Klassifikation); n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO-DD: World Health Organization Drug Dictionary

## D.2 – Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 43: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| **Studie**<br>**Endpunktkategorie** | **Ribociclib + Fulvestrant** | | **Placebo + Fulvestrant** | | **Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt**<br>**Population** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **N** | **Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]**<br>**Patientinnen mit Ereignis n (%)** | **HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]** |
| **MONALEESA-3** | | | | | |
| **Datenschnitt 03.06.2019 (Daten vorliegende Befristung A20-22)** | | | | | |
| **Mortalität** | | | | | |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| Gesamtpopulation | 484 | n. e. [42,5; n. b.]<br>167 (34,5) | 242 | 40,0 [37,0; n. b.]<br>108 (44,6) | 0,72 [0,57; 0,92];<br>0,009 |
| Teilpopulation A1 | 374[d] | n. e. [42,48; n. b.]<br>123 (32,9) | 198[d] | 40,0 [37,42; 45,08]<br>89 (44,9) | 0,71 [0,54; 0,94];<br>0,015 |
| Teilpopulation B1 | 100[d] | n. e.[32,89; n. b.]<br>42 (42,0) | 39[d] | 35,4 [20,50; n. b.]<br>18 (46,2) | 0,70 [0,40; 1,24];<br>0,226 |
| **Datenschnitt 03.11.2017 (Daten aus A19-45 [Addendum zur Erstbewertung A19-06])** | | | | | |
| **Mortalität** | | | | | |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| Gesamtpopulation | 484 | n. e.<br>70 (14,5) | 242 | n. e.<br>50 (20,7) | 0,67 [0,47; 0,96]<br>0,030 |
| Teilpopulation A1 | 375[d] | n. e.<br>45 (12,0) | 200[d] | n. e.<br>37 (18,5) | 0,66 [0,43; 1,02];<br>0,061 |
| Teilpopulation B1 | 99[d] | n. e.<br>24 (24,2) | 38[d] | n. e. [19,8; n. b.]<br>12 (31,6) | 0,60 [0,30; 1,23];<br>0,166 |

a. Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Teilpopulationen) sowie vorheriger endokriner Therapie gemäß IRT (Gesamtpopulationen)
c. p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Teilpopulationen) sowie vorheriger endokriner Therapie gemäß IRT (Gesamtpopulationen)
d. unklare Zahlendiskrepanz zwischen der Angabe des pU zur Anzahl randomisierter Patientinnen in den Teilpopulationen A1 und B1 zwischen der Bewertung A19-45 und der vorliegenden Befristung A20-22

HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechnet; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

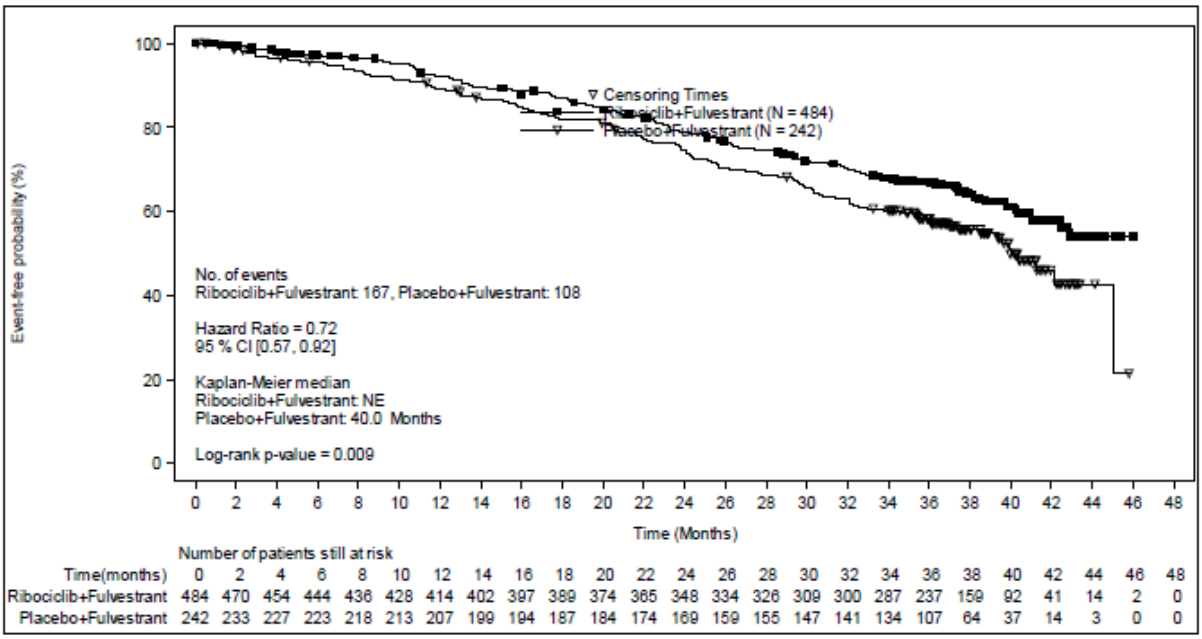


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Gesamtpopulation (Datenschnitt 03.06.2019)

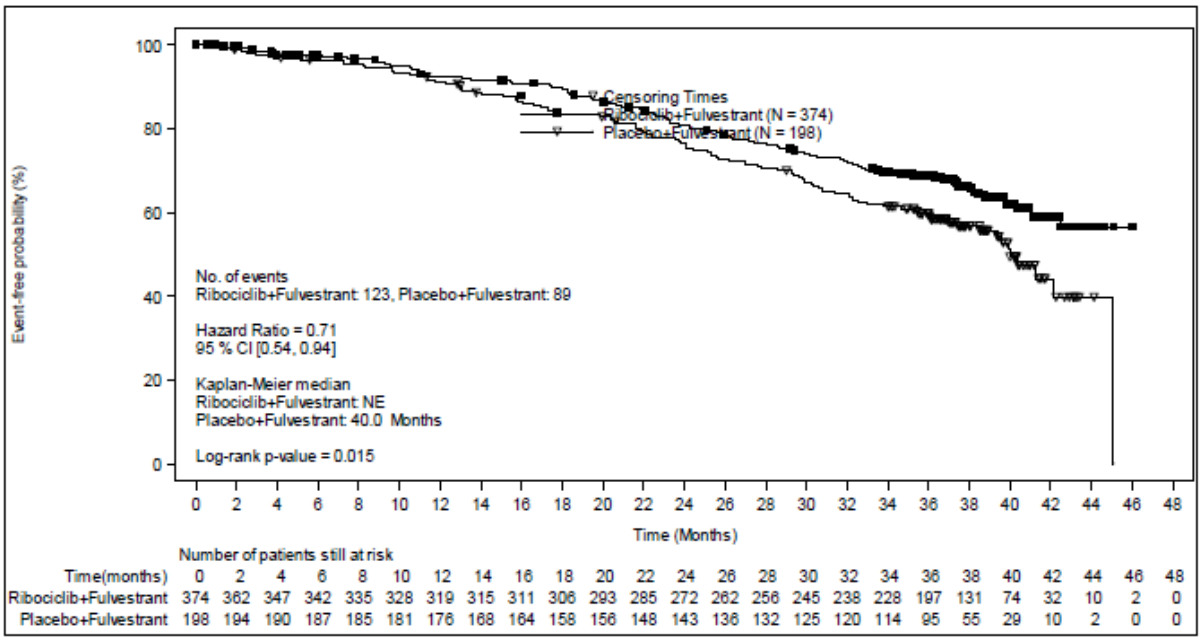


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Fragestellung A1 (Datenschnitt 03.06.2019)

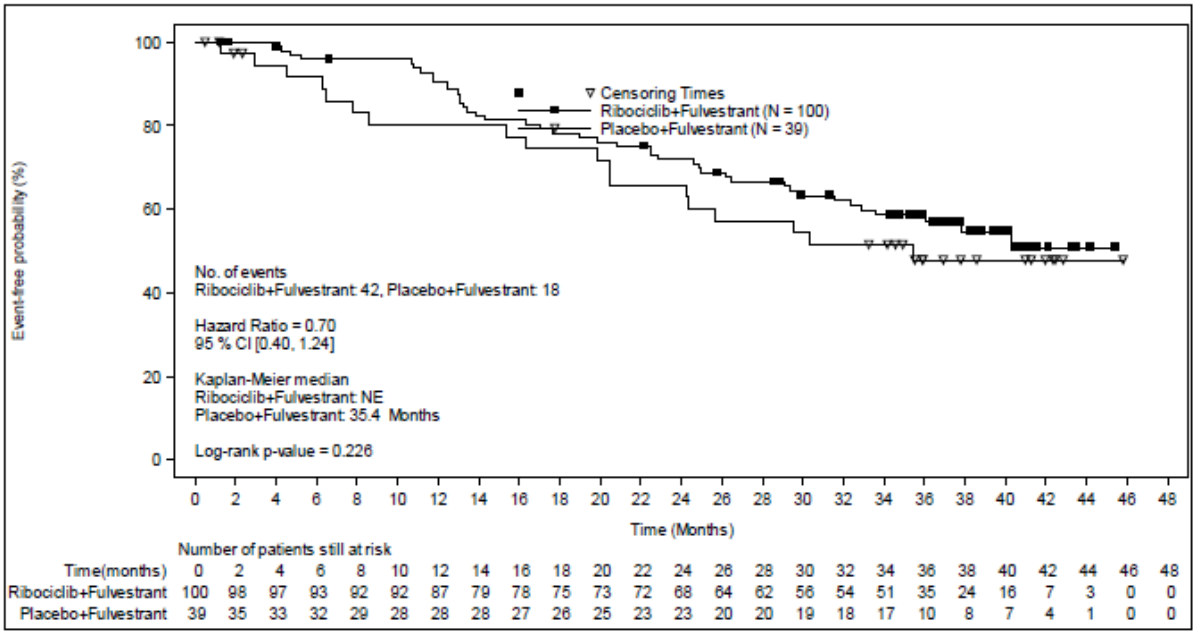


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Fragestellung B1 (Datenschnitt 03.06.2019)

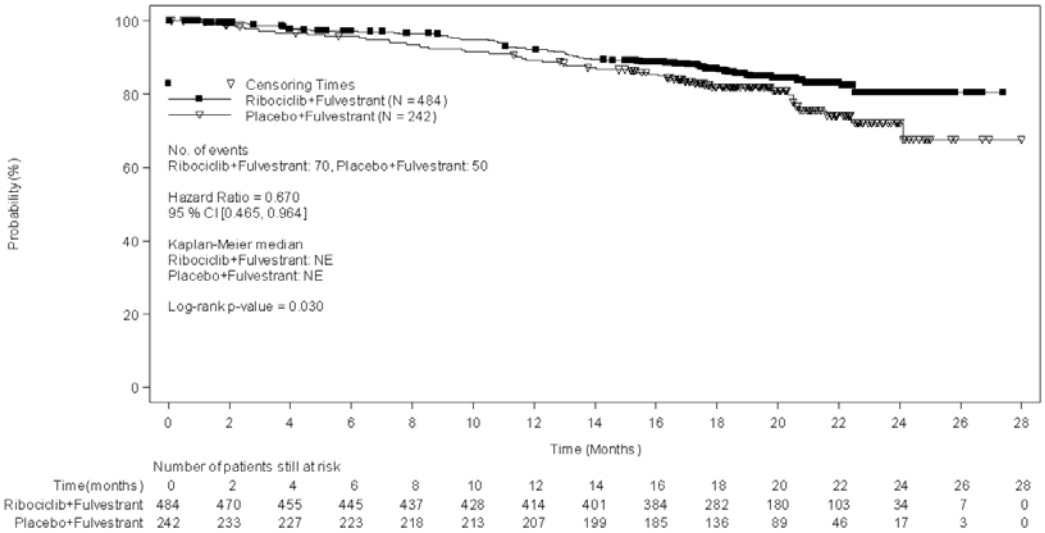


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Gesamtpopulation (Datenschnitt 03.11.2017)

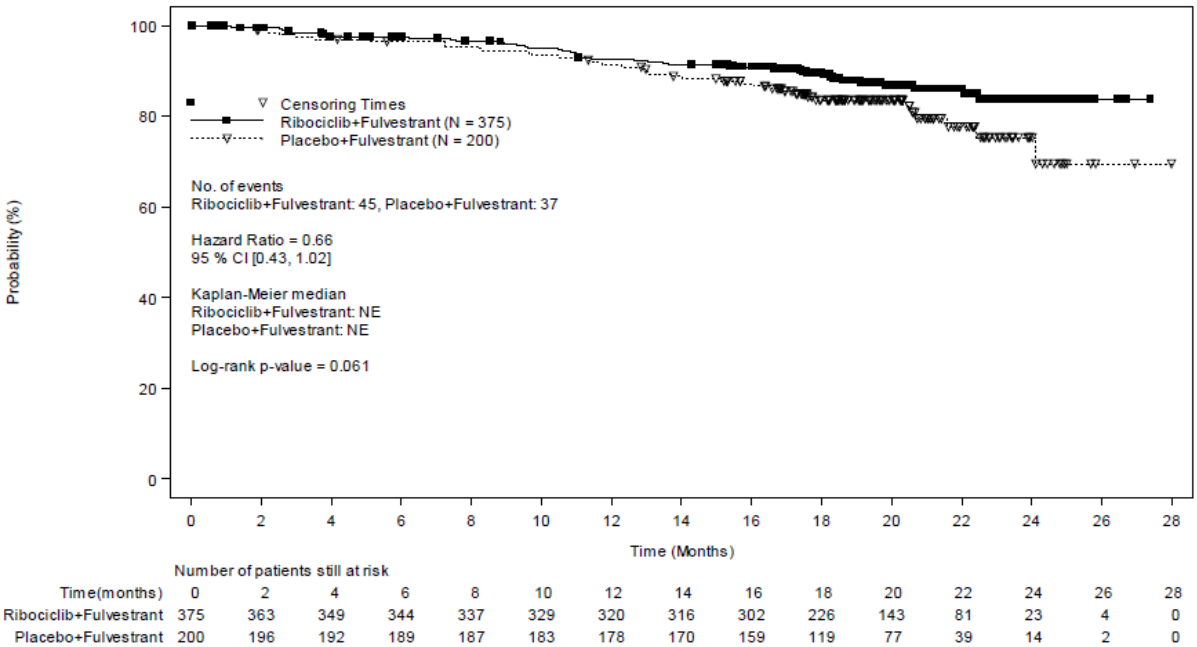


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Teilpopulation A1 (Datenschnitt 03.11.2017)

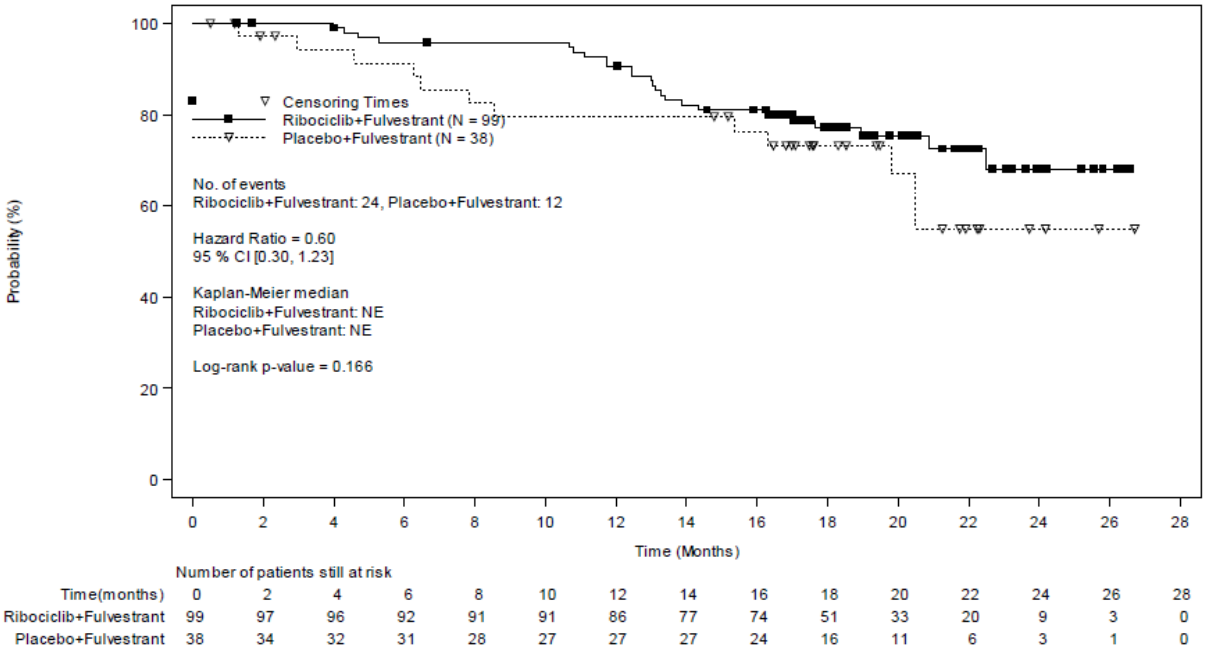


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Teilpopulation B1 (Datenschnitt 03.11.2017)

## 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 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)?