

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.09.2017 übermittelt.

Fragestellung

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

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;
HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den vom G-BA benannten Optionen Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib wird die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen wird. Zum

Vergleich der Kombination von Ribociclib mit anderen Aromatasehemmern mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor.

In die Studie MONALEESA-2 wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) < 2 aufweisen und durften zuvor keine systemische Krebstherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Insgesamt wurden 668 Patientinnen in die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen und auf Ribociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol randomisiert. Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte 1:1 mit einer Stratifizierung nach Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein). Die Behandlung in den Therapiearmen entspricht weitgehend den Fachinformationen von Ribociclib und Letrozol. Die Behandlung mit Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Tod oder Abbruch aus jedwedem anderen Grund. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgebehandlung beginnen.

Verzerrungspotenzial

Für die Studie MONALEESA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE wird als hoch eingestuft. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials wird für schwere UE aufgrund früh auftretender Ereignisse und eines sehr deutlichen Effekts eine hohe Ergebnissicherheit abgeleitet.

Es können daher für die Endpunkte Gesamtüberleben, Abbruch wegen UE und schwere UE maximal Hinweise auf und für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und SUE maximal Anhaltspunkte für, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

▪ Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU legt im Dossier außerdem Analysen vor, um progressionsfreies Überleben (PFS) als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu validieren. Die Vorgehensweise des pU ist jedoch nicht geeignet, die Validität von PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben

zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung PFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet.

Morbidität

- Symptomatik

Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) erfasst. In keiner der Symptomskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) erfasst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

- schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4)

Für schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

- Abbruch wegen UE

Für die Studie MONALEESA-2 liegen Daten zum Abbruch wegen UE vor, die sowohl den Abbruch von Ribociclib beziehungsweise Placebo unter Weiterführung der Behandlung mit Letrozol als auch den Abbruch der gesamten Studienmedikation beinhalten. Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

- spezifische UE

Aus den vorliegenden Daten können keine spezifischen UE ausgewählt werden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich keine positiven Effekte für Ribociclib. Dagegen zeigen sich für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich und für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ribociclib.

Tabelle 3: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: In der relevanten Studie wurde Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen. Es wurden Patientinnen im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen) und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder anderen Krankheitsstadien übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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