

IQWiG-Berichte – Nr. 567

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-45
Version: 1.0
Stand: 13.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-45

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:

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Charlotte Guddat
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Christopher Kunigkeit
- Fabian Lotz
- Miriam Luhn
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ribociclib, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT01958021

Keywords: Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01958021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	28
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	29
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	34
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	35
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	35
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	35
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	35
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	36
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	38
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	38
2.7.2.3.2 Studienpool	39

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	39
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	39
2.7.2.4.3	Ergebnisse	41
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	46
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	47
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	47
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	47
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	48
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	48
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	49
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	55
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	GKV-Patientinnen in der Zielpopulation	55
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	59
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	59
3.2.1	Behandlungsdauer	59
3.2.2	Verbrauch	60
3.2.3	Kosten.....	60
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60

3.2.6	Versorgungsanteile	60
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	60
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	62
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	62
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	63
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
5	Literatur	66
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		71
Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Maier-Kurven)		76
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib.....	3
Tabelle 3: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo +Letrozol	11
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	13
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	15
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	19
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	20
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	22
Tabelle 15: Ergebnisse (Gesundheitszustand, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	25
Tabelle 16: Ergänzende Darstellung: Patientenrelevante UE mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	28
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol	30
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.....	33
Tabelle 19: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 20: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	62
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation	63
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin	64

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 20 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol 71

Tabelle 24: SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol 73

Tabelle 25: UE CTCAE-Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol..... 74

Tabelle 26: Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol..... 75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 02.01.2017.....	76
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Fatigue. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	77
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Übelkeit / Erbrechen. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	77
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Schmerzen. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017.....	78
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Dyspnoe. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	78
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Schlaflosigkeit. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	79
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Appetitverlust. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	79
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Obstipation. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017.....	80
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Diarrhö. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017.....	80
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Nebenwirkungen der systemischen Behandlung. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	81
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Brustsymptome. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	81
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Armsymptome. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	82
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Belastung durch Haarausfall. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017.....	82
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Globaler Gesundheitsstatus. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017.....	83
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Körperliche Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017	83
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Rollenfunktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017	84
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Emotionale Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017	84

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Kognitive Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	85
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Soziale Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	85
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Körperbild. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	86
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Sexuelle Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	86
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Sexueller Genuss. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	87
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Zukunftsperspektive. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	87
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUE. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017	88
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4). Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017	88

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MMRM	gemischtes Modell mit Messwertwiederholungen
NSAI	nicht steroidale Aromatasehemmer
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred term
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTP	Time to Progression (Zeit bis zur Progression)
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.09.2017 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des 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.

2.2 Fragestellung

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

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: 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.

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 11.07.2017)
- bibliografische Recherche zu Ribociclib (letzte Suche am 04.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Ribociclib (letzte Suche am 03.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ribociclib (letzte Suche am 19.09.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MONALEESA-2	ja	ja	nein

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

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

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONALEESA-2	RCT, doppelblind, parallel	postmenopausale Frauen mit HR-positivem ^b , HER2-negativem ^c lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Antikrebstherapie für die fortgeschrittene Erkrankung	Ribociclib + Letrozol (N = 334) Placebo + Letrozol (N = 334) ^d	Screening: bis zu 21 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, Tod, inakzeptablen Toxizität oder Studienabbruch aus jedwedem anderen Grund Beobachtung: endpunktspezifisch maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up, Studienabbruch durch Sponsor oder finale Überlebenszeitanalyse ^e	223 Zentren in 29 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Libanon, Niederlande, Norwegen, Österreich, Republik Korea, Russische Föderation, Singapur, Südafrika, Spanien, Schweden, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich) 12/2013–laufend Datenschnitte: 1. Interimsanalyse: 29.01.2016 2. Interimsanalyse: 02.01.2017 bzw. 04.01.2017	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: histologische und / oder zytologische Bestätigung des positiven ER- und oder PR-Status</p> <p>c: Definiert als negativer In-situ-Hybridisierungstest oder einem IHC-Status von 0, 1+ oder 2+. Bei einem IHC von 2+ war ein negatives FISH-, CISH- oder SISH-Ergebnis erforderlich.</p> <p>d: In diesem Studienarm erhielten 4 Patientinnen keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation.</p> <p>e: geplant nach circa 400 Todesfällen</p> <p>CISH: Chromosome in situ Hybridization; ER: Östrogenrezeptor; FISH: Fluorescent in situ Hybridization; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunohistochemie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SISH: Silver-enhanced in situ Hybridization; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

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

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

Die Studie MONALEESA-2 ist eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der Ribociclib in Kombination mit Letrozol mit Placebo + Letrozol direkt verglichen wird. Zur Gewährleistung der Verblindung erhalten Patientinnen in dem Letrozol-Arm zusätzlich

Placebo anstelle von Ribociclib. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs. Der Rezeptorstatus der Metastasen wurde nicht erfasst. 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. Endokrinbasierte Therapien im (neo-)adjuvanten Setting waren erlaubt. Insgesamt wurden 668 Patientinnen in die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme 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 [3,4]. Für Ribociclib bestehen Abweichungen von der Fachinformation bezüglich des Umgangs mit Toxizitäten. Im Falle von nicht explizit erwähnten Toxizitäten (d. h. keine Neutropenie oder Erhöhung von Alanin- und / oder Aspartat-Aminotransferase oder QT-Verlängerungen) wird in der Studie MONALEESA-2 ab einem Schweregrad 2 gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) die Gabe von Ribociclib beziehungsweise Placebo unterbrochen bis eine Besserung auf höchstens CTCAE-Grad 1 eintritt. In der Fachinformation von Ribociclib ist eine Unterbrechung von Ribociclib erst ab dem CTCAE-Grad 3 vorgesehen. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen diese abweichende Vorgehensweise umgesetzt wurde. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies relevante Auswirkungen auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag hat. Für Letrozol sind in der Studie MONALEESA-2 entsprechend der Fachinformation zu Letrozol keine Dosisanpassungen vorgesehen. Abgebrochen werden darf Letrozol in der Studie nur zusammen mit Ribociclib beziehungsweise mit Placebo.

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

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Tod oder Abbruch aus jedwedem anderen Grund. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgebehandlung beginnen. Ein Behandlungswechsel von der Vergleichsintervention Placebo auf die Prüfintervention Ribociclib war jedoch nicht erlaubt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts erhielten nach Angabe des pU in Modul 4 A ca. 51 % der Patientinnen des Ribociclib + Letrozol-Arms beziehungsweise ca. 64 % des Placebo + Letrozol-Arms eine Folgetherapie.

Datenschnitte

Für die Studie MONALEESA-2 liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (29.01.2016): geplante Interimsanalyse für PFS, 1. Interimsanalyse für Gesamtüberleben
- 2. Datenschnitt (02.01.2017): geplante 2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben. Zu diesem Datenschnitt liegt darüber hinaus ein Addendum mit Datenschnitt zum 04.01.2017 vor, in dem Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen berichtet wurden.

Für den Endpunkt PFS liegt außerdem eine Auswertung zum 22.06.2016 vor, die der pU in Absprache mit der United States Food and Drug Administration durchgeführt hat.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zu den beiden geplanten Datenschnitten vor. Für die Nutzenbewertung werden die Daten des letzten Datenschnitts herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
MONALEESA-2	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 12 Wochen nach Abbruch der Behandlung bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up Studienabbruch durch Sponsor oder finale Überlebenszeitanalyse ^a
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 Funktionsskalen	bis Progression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Loss to Follow-up
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung
a: geplant nach circa 400 Todesfällen EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Nur das Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Progression (für Nebenwirkungen zuzüglich 30 Tage nach Ende der Behandlung) erhoben wurden. 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 Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

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

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

Studie	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
Charakteristika		
Kategorie		
MONALEESA-2	N = 334	N = 334
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (11)	62 (11)
Region, n (%)		
Asien	35 (10,5)	33 (9,9)
Europa	150 (44,9)	146 (43,7)
Lateinamerika	7 (2,1)	7 (2,1)
Nordamerika	108 (32,3)	121 (36,2)
andere	34 (10,2)	27 (8,1)
ECOG-PS, n (%)		
0	205 (61,4)	202 (60,5)
1	129 (38,6)	132 (39,5)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
III	1 (0,3)	3 (0,9)
IV	333 (99,7)	331 (99,1)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
de novo	114 (34,1)	113 (33,8)
non de novo	220 (65,9)	221 (66,2)
≤ 12 Monate	4 (1,2)	10 (3,0)
> 12 bis ≤ 24 Monate	14 (4,2)	15 (4,5)
> 24 Monate	202 (60,5)	195 (58,4)
unbekannt	0	1 (0,3)
Art der letzten Behandlung, n (%)		
Chemotherapie	7 (2,1)	10 (3,0)
endokrine Therapie	129 (38,6)	134 (40,1)
Radiotherapie	75 (22,5)	64 (19,2)
Operation (nicht Biopsie)	57 (17,1)	62 (18,6)
Setting der letzten Behandlung		
adjuvant	136 (40,7)	135 (40,4)
neoadjuvant	1 (0,3)	2 (0,6)
palliativ	45 (13,5)	45 (13,5)
Prävention	2 (0,6)	5 (1,5)
andere	21 (6,3)	18 (5,4)

(Fortsetzung)

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

Studie	Ribociclib + Letrozol	Letrozol
Charakteristika		
Kategorie		
MONALEESA-2	N = 334	N = 334
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Brust	8 (2,4)	11 (3,3)
Knochenmark	0	2 (0,6)
Knochen	246 (73,7)	244 (73,1)
nur Knochen	69 (20,7)	78 (23,4)
viszeral	197 (59,0)	196 (58,7)
Leber	59 (17,7)	73 (21,9)
Lunge	153 (45,8)	150 (44,9)
andere	22 (6,6)	18 (5,4)
Haut	15 (4,5)	10 (3,0)
Lymphknoten	133 (39,8)	123 (36,8)
andere	20 (6,0)	10 (3,0)
keine	2 (0,6)	1 (0,3)
Therapieabbruch ^a , n (%)	203 (60,8)	246 (73,7)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Abbruch der gesamten Studienmedikation		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

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

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

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

Studie	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
MONALEESA-2	N = 334	N = 334 ^a
Behandlungsdauer ^b [Monate]		
Median [Min; Max]	20,2 [0; 24]	14,1 [0; 32]
Mittelwert (SD)	17,2 (10,0)	15,1 (9,4).
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	19,3 [-0,7 ^c ; 33,6]	13,1 [-0,4 ^c ; 32,4]
Mittelwert (SD)	16,2 (9,6)	14,1 (9,1)
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	19,3 [-0,2 ^c ; 33,6]	13,2 [-0,2 ^c ; 32,4]
Mittelwert (SD)	16,2 (9,6)	14,1 (9,0)
Gesundheitszustand (EQ-5D)		
Median [Min; Max]	14,7 [-0,7 ^c ; 33,1]	12,9 [-0,5 ^c ; 32,4]
Mittelwert (SD)	14,2 (10,0)	12,9 (9,2)
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	21,2 [0,8; 34,4]	15,1 [1,4; 33,2]
Mittelwert (SD)	17,8 (9,6)	15,8 (9,1)
a: Für Nebenwirkungen und Behandlungsdauer N = 330 b: Bezogen auf die Studienmedikation (Ribociclib + Letrozol oder Placebo + Letrozol) c: Offenbar gab es Patientinnen, für die keine validen Erhebungen zur oder nach Randomisierung vorlagen und für die stattdessen fälschlicherweise ein Zeitpunkt vor Randomisierung in die Berechnung der Beobachtungszeit einging. EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich länger als im Placebo + Letrozol-Arm (20 vs. 14 Monate). Entsprechend war auch die Beobachtungsdauer der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils im Ribociclib + Letrozol-Arm länger.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde unabhängig von der Behandlungsdauer erhoben. Allerdings liegen hier keine Angaben zu der Beobachtungsdauer vor.

Verzerrungspotenzial auf Studieneben

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions(EQ-5D)-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Der pU versucht zusätzlich den Endpunkt PFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben zu validieren und legt hierzu in seinem Dossier umfangreiche Daten vor. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich jedoch nicht ableiten, dass das PFS ein valides Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

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

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

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-BR23)	SUE	Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Abbruch wegen UE
MONALEESA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-BR23)	SUE	Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Abbruch wegen UE
MONALEESA-2	N	N	H ^a	H ^b	H ^a	H ^a	H ^a	N
a: unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen bei möglicher informativer Zensierung; vgl. Abschnitt 2.7.2.4.2 b: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebögen, der sich zunehmend zwischen den Behandlungsarmen unterschied CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus								

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUE und schwere UE liegt aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen bei möglicher informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zusätzlich ergeben sich weitere Aspekte, die in Abschnitt 2.7.2.4.2 näher erläutert sind. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ebenfalls als hoch ein.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand werden Analysen der Mittelwertdifferenzen herangezogen. Es liegt aufgrund des im Studienverlauf sinkenden Rücklaufs von Fragebögen, der sich zunehmend zwischen den Behandlungsarmen unterschied, ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für diesen Endpunkt das Ergebnis einer anderen Auswertung (Ereigniszeitanalyse) heranzieht, dafür jedoch ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial für die Auswertungen basierend auf dem relativen Risiko als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diesen Endpunkt das Ergebnis einer anderen Auswertung (Ereigniszeitanalyse) heranzieht und dafür ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind im Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
MONALEESA-2^a					
Mortalität					
Gesamtüberleben	334	n. e. 50 (15,0)	334	33,0 [33,0; n. b.] 66 (19,8)	0,75 [0,52; 1,08]; 0,118 ^b
Morbidität - Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung^{c, d}					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Fatigue	334	33,6 [n. b.; n. b.] 86 (25,7)	334	n. e. [27,6; n. b.] 83 (24,9)	0,91 [0,67; 1,24]; 0,564
Übelkeit/Erbrechen	334	n. e. 14 (4,2)	334	n. e. 15 (4,5)	0,83 [0,40; 1,72]; 0,609
Schmerzen	334	33,6 [30,4; 33,6] 55 (16,5)	334	30,6 [28,0; n. b.] 60 (18,0)	0,79 [0,55; 1,15]; 0,216
Dyspnoe	334	n. e. 22 (6,6)	334	n. e. 10 (3,0)	2,08 [0,99; 4,41]; 0,0503
Schlaflosigkeit	334	n. e. 30 (9,0)	334	n. e. 21 (6,3)	1,21 [0,69; 2,12]; 0,506
Appetitverlust	334	n. e. 18 (5,4)	334	n. e. 19 (5,7)	0,89 [0,47; 1,70]; 0,719
Obstipation	334	n. e. 12 (3,6)	334	n. e. 12 (3,6)	0,85 [0,38; 1,90]; 0,686
Diarrhö	334	n. e. 6 (1,8)	334	n. e. 5 (1,5)	1,05 [0,32; 3,45]; 0,938
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	334	22,0 [14,7; 24,7] 159 (47,6)	334	22,1 [19,2; 27,6] 131 (39,2)	1,19 [0,94; 1,50]; 0,159
Brustsymptome	334	n. e. [30,3; n. b.] 33 (9,9)	334	n. e. 26 (7,8)	1,09 [0,65; 1,83]; 0,732
Armsymptome	334	n. e. 32 (9,6)	334	n. e. [30,4; n. b.] 40 (12,0)	0,68 [0,43; 1,08]; 0,104
Belastung durch Haarausfall	334	n. e. 9 (2,7)	334	n. e. 2 (0,6)	3,69 [0,79; 17,21]; 0,074

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
MONALEESA-2^a					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung^{d, e}					
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen					
globaler Gesundheitsstatus	334	27,7 [25,4; 32,0] 105 (31,4)	334	27,6 [24,9; n. b.] 103 (30,8)	0,91 [0,69; 1,19]; 0,481
körperliche Funktion	334	30,3 [25,4; 33,6] 91 (27,2)	334	n. e. 76 (22,8)	1,04 [0,77; 1,41]; 0,805
Rollenfunktion	334	32,0 [27,6; 33,6] 94 (28,1)	334	n. e. [25,8; n. b.] 88 (26,3)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,629
emotionale Funktion	334	28,8 [27,7; 33,6] 90 (26,9)	334	n. e. [25,0; n. b.] 91 (27,2)	0,83 [0,62; 1,12]; 0,227
kognitive Funktion	334	27,7 [24,8; n. b.] 108 (32,3)	334	27,6 [24,8; 30,4] 112 (33,5)	0,89 [0,68; 1,16]; 0,376
soziale Funktion	334	28,8 [25,2; 33,6] 88 (26,3)	334	n. e. [27,6; n. b.] 75 (22,5)	1,00 [0,73; 1,36]; 0,979
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen					
Körperbild	334	30,4 [27,6; n. b.] 100 (29,9)	334	32,4 [27,6; 32,4] 76 (22,8)	1,31 [0,97; 1,77]; 0,081
sexuelle Funktion	334	n. e. 47 (14,1)	334	n. e. 56 (16,8)	0,73 [0,49; 1,07]; 0,104
sexueller Genuss	334	n. e. 9 (2,7)	334	n. e. 6 (1,8)	1,46 [0,52; 4,11]; 0,476
Zukunftsperspektive	334	n. e. 54 (16,2)	334	n. e. 61 (18,3)	0,79 [0,55; 1,14]; 0,208

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
MONALEESA-2^a					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	334	0,2 [0,1; 0,3] 331 (99,1)	330	0,4 [0,3; 0,5] 322 (97,6)	
SUE	334	n. e. 85 (25,4)	330	n. e. 51 (15,5)	1,65 [1,17; 2,34]; 0,004
schwere UE (CTCAE- Grad 3 oder 4)	334	1,0 [n. b.; n. b.] 288 (86,2)	330	n. e. [19,6; n. b.] 123 (37,3)	4,21 [3,40; 5,21]; < 0,001
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UE ^f	334	56 (16,8)	330	13 (3,9)	4,26 [2,37; 7,63]; < 0,001 ^g
<p>a: Datenschnitt: 02.01.2017 für Gesamtüberleben, 04.01.2017 für Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen b: eigene Berechnung (2-seitiger Test) c: Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. d: Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt. e: Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. f: Abbruch von Ribociclib / Placebo oder der jeweiligen Kombination mit Letrozol g: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ- C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesundheitszustand, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol			Placebo + Letrozol			Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW ^b (SD)	LSMD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
MONALEESA-2^d							
Morbidität – Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	k. A.	71,7 (17,96)	-1,6 (18,47)	k. A.	69,4 (19,74)	0,6 (22,06)	-1,46 [-3,54; 0,63]; 0,170 ^e
a: Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden b: Ein negativer Wert stellt eine Verschlechterung dar. c: LSMD und 95 %-KI aus gemischtem Modell mit Messwiederholungen d: Datenschnitt 04.01.2017 e: eigene Berechnung unter Verwendung des 95 %-KI EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Auf Basis der verfügbaren Daten der Studie MONALEESA-2 können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU beschreibt zwar, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der gesamten Studienpopulation besteht, leitet aber einen Zusatznutzen für die Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und / oder Lungenmetastasen ab.

Morbidität

Symptomatik

Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D VAS erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung der Werte zu Studienende gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (Gemischtes-Modell-mit-Messwertwiederholungen[MMRM]-Analyse) (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis von Ereigniszeitanalysen ebenfalls keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies entspricht teilweise der Einschätzung des pU, der einen größeren Schaden ableitet, der aber aus Sicht des pU nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führe.

Schwere UE (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. Für diesen Endpunkt wird aufgrund des deutlichen Effekts und der Tatsache, dass die Ereignisse früh im Beobachtungszeitraum auftraten, trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit angenommen (siehe Abbildung 25 und Abschnitt 2.7.2.4.2). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen größeren Schaden mit einer niedrigen Ergebnissicherheit ableitet, der nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führe.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen größeren Schaden mit einer niedrigen Ergebnissicherheit ableitet, der nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führe.

Spezifische UE

Für die Nutzenbewertung liegen nicht genügend verwertbare Daten vor, um spezifische UE auszuwählen. Die dafür erforderlichen Ereigniszeitanalysen wurden vom pU für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) nicht vollständig auf den Ebenen Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vorgelegt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Ungeachtet dessen, dass eine Auswahl spezifischer UE nicht möglich ist, wurden für einzelne UE auf SOC- und PT-Ebene Unterschiede in der Häufigkeit pro Studienarm festgestellt, die so groß sind, dass sie nicht nur auf unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zurückzuführen sind. Besonders sind dabei unter den schweren UE die Neutropenie und Leukopenie hervorgetreten, die den deutlichen Effekt, der sich in der Gesamtrate der schweren UE zeigt, stützen. Die entsprechenden SOC und PT sind in Tabelle 16 ergänzend dargestellt. Weitere Tabellen der häufigsten UE, SUE, schweren UE und Abbruch wegen UE auf SOC- und PT-Ebene sind im Anhang A aufgeführt.

Tabelle 16: Ergänzende Darstellung: Patientenrelevante UE mit sehr großen Unterschieden in der Häufigkeit pro Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
MONALEESA-2^b		
Schwere UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	288 (86,2)	123 (37,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178 (53,3)	9 (2,7)
Neutropenie	168 (50,3)	3 (0,9)
Leukopenie	30 (9,0)	1 (0,3)
Untersuchungen	127 (38,0)	27 (8,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	56 (16,8)	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	43 (12,9)	2 (0,6)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Datenschnitt 04.01.2017 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Untersuchungen (CTCAE-Grad 3 oder 4)“ jeweils einen höheren Schaden mit niedriger Ergebnissicherheit ab, der nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führe. Für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen“ leitet der pU einen geringeren Schaden mit hoher Ergebnissicherheit ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (Europa, Nordamerika, Asien, Lateinamerika, andere)
- hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting (nicht steroidale Aromatasehemmer [NSAI] und andere, Tamoxifen, keine)
- Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja, nein)

Für das Subgruppenmerkmal „hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting“ werden vom pU für keinen der patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen vorgelegt.

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 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Da diese Kriterien für keinen der eingeschlossenen Endpunkte zutreffen, entfällt eine Betrachtung von Subgruppenanalysen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für den Endpunkt SUE einen Anhaltspunkt für und für die Endpunkte Abbruch wegen UE und schwere UE jeweils einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib.

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich beim Endpunkt Abbruch wegen UE handelt, hängt von der Schwere der zugrunde liegenden Ereignisse ab. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass es sich bei den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten bei 70 % im Ribociclib + Letrozol-Arm und 62 % im Letrozol-Arm um UE des Schweregrads CTCAE 3 oder 4 handelt. Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE werden entsprechend der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu Behandlungsende bzw. Ereignisanteil Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. 33,0 Monate HR: 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,118	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen		
Fatigue	Median: 33,6 vs. n. e. Monate HR: 0,91 [0,67; 1,24]; p = 0,564	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit/Erbrechen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,40; 1,72]; p = 0,609	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 33,6 vs. 30,6 Monate HR: 0,79 [0,55; 1,15]; p = 0,216	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,08 [0,99; 4,41]; p = 0,0503	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,69; 2,12]; p = 0,506	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,47; 1,70]; p = 0,719	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,38; 1,90]; p = 0,686	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,05 [0,32; 3,45]; p = 0,938	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen		
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	Median: 22,0 vs. 22,1 Monate HR: 1,19 [0,94; 1,50]; p = 0,159	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Brustsymptome	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,65; 1,83]; p = 0,732	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Armsymptome	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,43; 1,08]; p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,69 [0,79; 17,21]; p = 0,074	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu Behandlungsende bzw. Ereignisanteil Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	mittlere Veränderung: -1,6 vs. 0,6 LSMD: -1,46 [-3,54; 0,63]; p = 0,170	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 27,7 vs. 27,6 Monate HR: 0,91 [0,69; 1,19], p = 0,481	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 30,3 vs. n. e. Monate HR: 1,04 [0,77; 1,41]; p = 0,805	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 32,0 vs. n. e. Monate HR: 0,93 [0,69; 1,25]; p = 0,629	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 28,8 vs. n. e. Monate HR: 0,83 [0,62; 1,12]; p = 0,227	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 27,7 vs. 27,6 Monate HR: 0,89 [0,68; 1,16]; p = 0,376	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 28,8 vs. n. e. Monate HR: 1,00 [0,73; 1,36]; p = 0,979	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen		
Körperbild	Median: 30,4 vs. 32,4 Monate HR: 1,31 [0,97; 1,77]; p = 0,081	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,73 [0,49; 1,07]; p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,46 [0,52; 4,11]; p = 0,476	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,55; 1,14]; p = 0,208	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu Behandlungsende bzw. Ereignisanteil Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,65 [1,17; 2,34] HR: 0,61 [0,43; 0,85] ^c ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 < KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Median: 1,0 vs. n. e. Monate HR: 4,21 [3,40; 5,21] HR: 0,24 [0,19; 0,29] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE ^d	Ereignisanteil: 16,8 % vs. 3,9 % RR: 4,26 [2,37; 7,63] RR: 0,23 [0,13; 0,42] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d: Abbruch von Ribociclib / Placebo oder der jeweiligen Kombination mit Letrozol</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ- C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch der Studienmedikation wegen UE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

Tabelle 19: 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
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. 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. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

MONALEESA-2

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(18): 1738-1748.

Novartis Pharma Services. A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.09.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003084-61.

Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of LEE011 in postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.05.2017 [Zugriff: 20.09.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01958021>.

Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of LEE011 in postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-2): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.05.2017 [Zugriff: 20.09.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958021>.

Novartis Pharmaceuticals. A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease: study CLEE011A2301; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Novartis Pharmaceuticals. A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease: study CLEE011A2301; amended protocol; version 05 (clean) [unveröffentlicht]. 2016.

Novartis Pharmaceuticals. A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease: study CLEE011A2301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

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

Der pU benennt Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Damit entspricht der pU der Festlegung des G-BA.

Darüber hinaus weist der pU ergänzend darauf hin, dass aus seiner Sicht neben den vom G-BA benannten Optionen auch die Kombination Everolimus plus Exemestan Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei. Für Patientinnen mit kurzem rezidivfreiem Intervall (< 12 Monate) nach vorheriger (neo-)adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern sei diese Kombination eine zugelassene, medizinisch zweckmäßige und von den Leitlinien empfohlene Alternative [7-9]. Da der pU keine Studien mit einem Vergleich von Ribociclib gegenüber dieser Kombination vorgelegt hat, bleiben die Ausführungen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung des pU ist, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als initiale endokrine Therapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz zu beurteilen. Die Bewertung soll auf Basis patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Die Kriterien des pU für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind zur Beantwortung der Fragestellung weitgehend geeignet. Lediglich dem Einschluss der Endpunkte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, PFS und Tumoransprechen, die der pU unter der Kategorie Morbidität als patientenrelevant definiert, wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU verweist in diesem Abschnitt auf die in der Dossievorlage beschriebene Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT und Nicht-RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, Design und Methodik der eingeschlossenen Studie anhand des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements zu beschreiben. Gemäß Dossievorlage sind die Items 2b bis 14 sowie ein Flowchart zu dem Patientenfluss in Modul 4 A (Anhang 4-E) dargestellt. Das Vorgehen des pU ist hinreichend dokumentiert.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Patientenpopulation der Studie MONALEESA-2 anhand folgender Merkmale zu beschreiben: Alter, ethnische Zugehörigkeit, krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere (ECOG-PS und Tumorstadium), histologischer Differenzierungsgrad, Zahl und Lokalisation von Metastasen, Vorbehandlung und Rezeptorstatus. Diese Charakteristika sind zur Beschreibung der Population adäquat. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zusätzlich die Zahl der Patientinnen mit Studien- und Therapieabbruch dargestellt.

Endpunkte

Der pU beabsichtigt, folgende Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen: Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen und spezifische UE.

Die abschließende Auswahl der Endpunkte für die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Für die Auswertung der Studienergebnisse setzte der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben einen 1-seitigen Log-Rank-Test zum Niveau von 0,025 ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da im Rahmen der Nutzenbewertung eine 2-seitige Fragestellung zum Niveau von 0,05 vorliegt. Daher sollte entsprechend ein 2-seitiger Test herangezogen werden. Dies wird für die Nutzenbewertung mittels eigener Berechnungen umgesetzt.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich des Endpunkts PFS durchgeführt wurden. Diese Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Für andere Endpunkte wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Eine Begründung wird hierfür nicht gegeben.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt. Die fazitrelevanten Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU beschreibt, dass er gemäß der Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA eine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau von 0,2 als Hinweis auf eine Interaktion und zum Niveau von 0,05 als Beleg für eine Interaktion wertet. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Dem am 10.07.2017 veröffentlichten Methodenpapier 5.0 [6] folgend werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur bei einem zum Niveau von 0,05 signifikante Ergebnisse als Effektmodifikation berücksichtigt.

Die für den Fall einer zum Niveau von 0,2, nicht aber zum Niveau von 0,05 statistisch signifikanten Interaktion durch den pU beschriebene Methodik wird nicht kommentiert.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Daraus ergab sich keine zusätzliche relevante Studie.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der pU schließt die Studie MONALEESA-2 für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Die Angaben des pU zu Design und Studienpopulation der Studie MONALEESA-2 sind ausreichend. Die Beschreibung der eingeschlossenen Studie findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.2.1, dass die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Dies begründet er damit, dass der überwiegende Teil der Patientinnen in der Studie kaukasischer Abstammung sei und die Mehrzahl der Patientinnen in Europa oder Nordamerika behandelt wurden, das heißt in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitgehend vergleichbar seien. Außerdem gibt er an, dass sowohl das Alter als auch die Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegeln.

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

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie MONALEESA-2 auf Studienebene als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt **Gesamtüberleben** als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität schätzt der pU das Verzerrungspotenzial als hoch ein. Dieser Bewertung wird mit ergänzenden Aspekten gefolgt. Dies wird im Folgenden kommentiert.

Der pU legt für die Endpunkte **Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität**, jeweils gemessen über den EORTC QLQ-C30 sowie den EORTC QLQ-BR23, Responderanalysen vor. Dabei wurde jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium betrachtet. Eine Verschlechterung wurde nur dann als dauerhaft und damit als Ereignis bewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Verschlechterung (Response) zum Zeitpunkt der letzten Messung im Beobachtungszeitraum vorlag.

Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben. Trat zuvor kein (dauerhaftes) Ereignis auf, wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für die entsprechende Person zensiert. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch war eine radiologische Progression (Ribociclib + Letrozol: 133/203 = 65,5 %; Placebo + Letrozol: 203/246 = 82,5 %), sodass die Behandlungsdauer und somit auch die Beobachtungsdauer für ein Ereignis direkt mit der radiologischen Progression verknüpft war. Darüber hinaus besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Behandlungsabbruch und der Symptomatik beziehungsweise der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sodass für beide Endpunkte eine potenziell informative Zensierung resultiert. Da sich etwa ab Monat 2 seit Randomisierung die Zeit bis zur radiologischen Progression zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet, führt dies zu einem möglichen Unterschied in den potenziell informativen Zensierungen zwischen den Gruppen.

Ein weiterer verzerrender Aspekt für die Ergebnisse dieser Endpunkte ergibt sich aus der Betrachtung der dauerhaften Verschlechterung. Zunächst ist diese Form der Auswertung grundsätzlich klinisch sinnvoll. Allerdings führte der Unterschied in der Zeit bis zur Progression zwischen den Therapiearmen dazu, dass sich auch der Anteil an Patientinnen, die den jeweiligen Fragebogen ausgefüllt haben, zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten zwischen den Therapiearmen unterscheidet. Die Daten zum Rücklauf der Fragebögen zeigen, dass der Anteil von Patientinnen mit vorliegender Erhebung im Kontrollarm zu allen Zeitpunkten nach Studienbeginn unter dem im Interventionsarm liegt. Zu einem deutlichen Unterschied kommt es zwar erst im späteren Verlauf der Studie (z. B. mehr als 10 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Anteilen beider Arme an Tag 1 des 17. Zyklus). Dennoch gilt, dass wegen des früheren Abbruchs im Kontrollarm zu einem früheren Zeitpunkt keine Folgerhebungen durchgeführt werden. Das kann dazu führen, dass eine 1-malige oder temporäre Verschlechterung um 10 Punkte im Kontrollarm eher fälschlicherweise als dauerhafte Verschlechterung gewertet wurde als im Interventionsarm.

Für den Endpunkt **Gesundheitszustand** (EQ-5D VAS) wird abweichend vom pU das Ergebnis aus einem Modell mit Messwiederholungen herangezogen (vgl. Abschnitt 2.7.2.4.3) und sein Verzerrungspotenzial nachträglich bestimmt. Es liegen zwar keine Angaben zur Anzahl von Patientinnen vor, die in die Auswertung eingegangen sind, jedoch konnte aufgrund der Angaben zur Anzahl von Patientinnen mit validem Fragebogen pro Zyklus davon ausgegangen werden, dass sie ausreichend groß war. Aufgrund des im Studienverlauf sinkenden Rücklaufs von Fragebögen, der sich aufgrund des früheren Behandlungsabbruchs im Kontrollarm zwischen den Behandlungsarmen zunehmend unterschied, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Dem pU folgend wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte **SUE und schwere UE** (CTCAE-Grad 3 oder 4) als hoch bewertet. Analog zu den Bewertungen für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist auch hier der mögliche Unterschied in den potenziell informativen Zensierungen der Grund. Allerdings wird für den Endpunkt schwere UE aufgrund des sehr frühen Auftretens der schweren UE im Ribociclib + Letrozol-Arm (mediane Zeit bis zum Auftreten 1,0 Monate; vgl. Abbildung 25) im Vergleich zur medianen Beobachtungszeit und in Anbetracht der Größe des Effekts nicht davon ausgegangen, dass die möglichen informativen Zensierungen den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher ist für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Für den Endpunkt **Abbruch wegen UE**, der operationalisiert war als Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo oder der Kombination aus Ribociclib beziehungsweise Placebo und Letrozol, wird abweichend vom pU das auf dem Anteil von Patientinnen mit Ereignis basierende Ergebnis für das relative Risiko herangezogen. Sein Verzerrungspotenzial wird als niedrig bewertet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt ist patientenrelevant. In der Studie MONALEESA-2 ist er operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Todesursache. Dabei sollte gemäß Studienprotokoll die Randomisierung am selben Tag durchgeführt werden wie der Start der Studienmedikation.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

PFS als patientenrelevanter Endpunkt

Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache. Die Bestimmung der Krankheitsprogression basiert dabei auf radiologischen fotografischen Verfahren unter Anwendung der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Der pU führt mehrere Gründe auf, wegen derer er den Endpunkt als patientenrelevant einstuft. Die Ausführungen des pU beschreiben PFS jedoch vielmehr als Surrogat für Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesamtüberleben

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Beurteilung der Progression erfolgt in der Studie ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin wahrnehmbare Symptomatik. Daher ist der Endpunkt PFS in dieser Operationalisierung nicht per se patientenrelevant. Die vom pU unsystematisch zitierten Quellen sind nicht geeignet die Validität von PFS als Surrogat für Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Gesamtüberleben zu belegen. Darüber hinaus wurden die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie MONALEESA-2 direkt erhoben. Eine ausführliche Bewertung von PFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben wird im nächsten Abschnitt vorgenommen.

PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben

Der pU stellt PFS nicht nur als patientenrelevanten Endpunkt, sondern zusätzlich als Surrogat für das Gesamtüberleben dar. Als Begründung präsentiert er in Modul 4 A Ergebnisse einer von ihm durchgeführten Surrogatvalidierung, die Surrogatvalidierung aus dem Dossier zu Palbociclib [10] und Daten aus dem Tumorregister Mammakarzinom. Diese 3 Ansätze sind jedoch nicht geeignet die Validität des Surrogats zu belegen (für eine ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: nicht eingeschlossen

Der pU sieht die Patientenrelevanz dieses Endpunkts dadurch gegeben, dass die bei einer Chemotherapie angewandten Wirkstoffe stärker mit patientenrelevanten Nebenwirkungen assoziiert seien als endokrine Therapien [11]. Außerdem wirke sich eine Chemotherapie direkt negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen aus [12-14].

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zielt primär auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der Patientinnen ab. Sowohl Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie MONALEESA-2 erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung der Daten über den Therapieabbruch hinaus mit den bereits in der Studie genutzten Instrumenten geeigneter gewesen als die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie anzugeben.

Darüber hinaus ist unklar, inwieweit die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere Neutropenien CTACE-Grad 3 oder 4) potenziell dazu beigetragen haben, dass im Ribociclib-Arm Folgechemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm. Capecitabin und Paclitaxel waren die am häufigsten verwendeten Folgechemotherapeutika, für diese stellen Neutropenien eine Gegenanzeige für die Behandlung dar (siehe auch [15]).

- Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Unter dem Begriff Tumoransprechen fasst der pU die Gesamtansprechrates, die klinische Nutzenrate sowie die Zeit bis zum ersten Ansprechen und die Dauer des Ansprechens zusammen. Diese Endpunkte wurden analog zum PFS auf der Basis bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Der pU bezeichnet das Tumoransprechen als direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und folgert von einer Reduktion der Tumorlast auf eine Verringerung der tumorbedingten Symptomatik und Verbesserung des Allgemeinzustands.

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

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23): eingeschlossen

Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-2 mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst [16,17]

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen eine Verbesserung und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-BR23 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen mit Brustkrebs in der Studie angewendet. Das Instrument bildet neben Funktionsskalen (siehe Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität) die Skalen Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome, Armsymptome und die Belastung durch Haarausfall ab. Der pU ordnet diese Symptomskalen der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt

Der pU präsentiert Responderanalysen zur Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten dauerhaften Verschlechterung. Eine klinisch relevante Verschlechterung war dabei post hoc definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gewertet. Diesem Vorgehen wird gefolgt, es handelt sich um ein etabliertes Responsekriterium. Einschränkungen, die sich durch die gewählte Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung ergeben, sind in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschrieben.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

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

Der pU stellt in Modul 4 A Responderanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 Punkte dar.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Analyse der Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte war post hoc definiert und ist nicht ausreichend. Die Validierungsstudie beschreibt für die EQ-5D VAS eine Minimal important Difference (MID) von 7 bis 10, welche über ein ankerbasiertes Verfahren (für 7) beziehungsweise über Distributionsverfahren (für 10) ermittelt wurde [18]. Dieses Verfahren weist bezüglich der Verankerung eine hohe Unsicherheit auf, sodass die Betrachtung einer MID von 10 allein nicht sinnvoll ist [18]. Daher wurde die in Modul 5 dargestellte und prädefinierte Analyse der Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analysen) in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Bewertung dieses Endpunkts herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: 1 Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion). Zusätzlich wurden die Funktionsskalen Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive über den EORTC QLQ-BR23 erfasst und ebenfalls der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Der pU präsentiert Responderanalysen zur Zeit von der Randomisierung bis zur klinisch relevanten dauerhaften Verschlechterung. Eine klinisch relevante Verschlechterung war dabei post hoc definiert als Verringerung des Scores um mindestens 10 Punkte. Das Ereignis wurde gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gewertet. Diesem Vorgehen wird gefolgt, es handelt sich um ein etabliertes Responsekriterium. Einschränkungen, die sich durch die gewählte Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung ergeben, sind in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschrieben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ereigniszeitanalysen zu schweren UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 herangezogen. UE mit CTCAE-Grad 5 (Todesfälle) wurden in der Studie MONALEESA-2 nicht erfasst.

- Gesamtrate Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A die Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE dar. Therapieabbruch ist dabei definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo und/oder der Therapieabbruch der jeweiligen Kombination mit Letrozol.

Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das relative Risiko als Effektschätzer für diesen Endpunkt als adäquat betrachtet.

- Spezifische UE: nicht eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A Ereigniszeitanalysen zu den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4)“, „Herzkrankungen“, „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen (CTCAE-Grad 3 oder 4)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“ dar. Diese bilden aus Sicht des pU spezifische Sicherheitsrisiken und Warnhinweise der Wirkstoffe ab. Darüber hinaus legt der pU im Dossier Ereigniszeitanalysen zu den übrigen SOC, allerdings nur für alle UE unabhängig von Schweregrad, nicht jedoch für SUE, schwere UE oder Abbruch wegen UE vor.

Für die Nutzenbewertung ist vorgesehen, spezifische UE zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede

zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz auszuwählen. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Eine solche Auswahl spezifischer UE ist basierend auf den vom pU vorgelegten Daten nicht möglich, da der pU für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 keine vollständigen Ereigniszeitanalysen aller SOC und PT vorlegt. Zum einen ist die Patientenrelevanz der SOC ohne Einschränkung des Schweregrads nicht einschätzbar, zum anderen ergibt sich so kein umfassendes Bild der spezifischen UE. Lediglich die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ wird vom pU auf CTCAE-Grad 3 oder 4 eingeschränkt.

Ergänzend sind in der Nutzenbewertung lediglich die UE dargestellt, deren Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den Behandlungsarmen so groß sind, dass diese nicht auf eine unterschiedliche Beobachtungsdauer zurückzuführen sind (siehe Tabelle 16). Weitere Details zu der Häufigkeit einzelner UE auf SOC- und PT-Ebene sind im Anhang A ergänzend dargestellt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (Europa, Nordamerika, Asien, Lateinamerika, andere)
- hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting (NSAI und andere, Tamoxifen, keine)
- Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja, nein)

Die genannten Subgruppenmerkmale waren in der Studie prädefiniert für PFS und Gesamtüberleben (jeweils im Falle statistischer Signifikanz der Gesamtanalyse). Das Subgruppenmerkmal Leber- und / oder Lungenmetastasen war darüber hinaus Stratifizierungsfaktor. Da der pU post hoc lediglich Subgruppenanalysen zu Alter, Region und Leber- und / oder Lungenmetastasen durchführt, liegen für das Merkmal hormonale Therapie keine Daten zu den relevanten Endpunkten vor. Das Merkmal Region unterteilt der pU in den Post-hoc-Analysen – im Gegensatz zur prädefinierten Analyse – lediglich in die Subgruppen Europa und andere. Für die Endpunkte zu Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden diese Analysen betrachtet.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + Aromatasehemmer die Studie MONALEESA-2 ein, in der Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen wird. Aufgrund des Studiendesigns klassifiziert der pU die Studie in die Evidenzstufe 1b. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU beschreibt zu den Endpunkten mit statistisch signifikanten Unterschieden und hohem Verzerrungspotenzial die Auswirkung auf die Ergebnissicherheit. Die Beurteilung der Ergebnissicherheit des Endpunkts „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ wird hier nicht kommentiert, da der Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit führt der pU aus, dass für alle Operationalisierungen, die einen Effekt zuungunsten von Ribociclib darstellen von einer reduzierten Aussagesicherheit auszugehen sei. Lediglich bei einem Effekt zugunsten von Ribociclib sei die Ergebnissicherheit nicht herabzustufen.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zwar wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) analog zur Einschätzung des pU als hoch eingestuft. Dennoch kann für diesen Endpunkt trotz eines Effekts zuungunsten von Ribociclib eine hohe Ergebnissicherheit abgeleitet werden, da die Ereignisse früh auftreten und ein sehr deutlicher Effekt vorliegt (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2 und Abbildung 25). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom Vorgehen des pU das relative Risiko herangezogen und das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

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

Der pU beurteilt den Zusatznutzen von Ribociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle Patientinnen innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets mit hoher Aussagesicherheit als beträchtlich.

Dazu zieht er Ergebnisse für das Gesamtüberleben heran, die zwar in der Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten, jedoch in der Subgruppe der Patientinnen ohne Metastasen in der Leber- und / oder in der Lunge. Eine nach dieser Subgruppe getrennte Betrachtung der Ergebnisse ist jedoch nicht adäquat, da für diese Subgruppe keine relevante Effektmodifikation nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Des Weiteren stützt er seine Einschätzung auf die Ergebnisse aus den Untersuchungen zum PFS, Tumoransprechen und Zeit bis zur nächsten Chemotherapie. Diese Endpunkte sind jedoch nicht patientenrelevant und werden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die statistisch signifikanten Unterschiede in den Behandlungsergebnissen zuungunsten von Ribociclib in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen führt der pU auf Laborparameter und insbesondere Neutropenien zurück. Da diese transient und behandelbar seien, nimmt der pU keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens vor. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Schwerwiegende und schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) werden aufgrund der zugrunde liegenden Kriterien als direkt patientenrelevant angesehen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird aufgrund der negativen Effekte bei SUE, schweren UE und Abbruch wegen UE ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Details zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ribociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu dem Endpunkt PFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) seine Methoden zur Durchführung der Validierung des Surrogatendpunkts PFS.

Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass die Daten für das Gesamtüberleben aus der Studie MONALEESA-2 nicht ausreichen, um eine valide Aussage zu treffen. In MONALEESA-2 sei die präspezifizierte Anzahl an Todesfällen, die er mit 400 angibt, zum Zeitpunkt der Auswertung nur zu einem Drittel, 116 Todesfälle, erreicht. Daher könne er keine tragfähigen statistischen Aussagen zum Gesamtüberleben treffen.

Der pU stellt in Abschnitt 4.5.4 folgende Verfahren zur Surrogatvalidierung des Endpunkts PFS dar:

- eine eigene Surrogatvalidierung (im Folgenden bezeichnet als Surrogatvalidierung des pU)
- die Surrogatvalidierung aus dem Dossier zu Palbociclib
- Daten aus dem Tumorregister Mammakarzinom

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [19].

Diese Kriterien werden von keinem der vom pU vorgelegten Verfahren hinreichend erfüllt. Der Einschätzung des pU, den Endpunkt PFS als validen Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu betrachten, wird daher nicht gefolgt. Nachfolgend werden die vom pU dargestellten Aspekte beschrieben und kommentiert.

Surrogatvalidierung des pU

Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass zur Validierung des PFS als ein Surrogat zunächst eine Korrelationsanalyse auf Endpunktebene mit der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt wurde. Der pU gibt an, dass auf Studienebene die Änderung der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit mit einer gewichteten multiplen linearen Regression untersucht wurde. Da das Ergebnis dieser Analyse keine abschließende Aussage zur Validität des Surrogats zulasse, wurde zusätzlich ein Surrogate-Threshold-Effekt (STE) auf der Grundlage des oben genannten Regressionsmodells berechnet. Der pU stellt fest, dass die Differenz der Mediane des Endpunkts PFS in den Behandlungsarmen der Studie MONALEESA-2 über dem ermittelten STE liegt und somit eine Aussage über den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben aus dem Effekt für das PFS abgeleitet werden kann.

Für Details zur Vorgehensweise verweist der pU auf eine Referenz, die in Modul 5 zu finden ist [20]. In den folgenden Absätzen werden diese Details dargestellt und kommentiert.

Einschlusskriterien

Der pU schließt RCTs in seine Validierung ein, in denen Erwachsene mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht wurden. Intervention und Komparator in den Studien konnte jedwede hormonelle oder systemische Krebstherapie sein. Eingeschlossen wurden darüber hinaus nur RCT, in denen PFS oder die Zeit bis zur Progression (TTP) sowie das Gesamtüberleben berichtet wurde. Der pU nimmt hierbei keine Einschränkungen hinsichtlich der Therapielinie der Patienten vor.

Diesen Einschlusskriterien wird nur teilweise gefolgt. In der Nutzenbewertung zu Palbociclib (gleiche Wirkstoffklasse und Indikation wie Ribociclib) wurde bereits detailliert beschrieben, welche Kriterien beachtet werden sollten um einen adäquaten Studienpool zu einer vergleichbaren Fragestellung zu erhalten [21]. Ribociclib wird in der Kombination mit einer endokrinen Therapie verabreicht und wurde in der Studie MONALEESA-2 mit einer endokrinen Therapie verglichen. Diese Art von Therapiestrategie ist daher für eine ausreichende Ähnlichkeit auch für Studien erforderlich, die der Surrogatvalidierung dienen sollen. Im Gegensatz zu der in der Nutzenbewertung zu Palbociclib beschriebenen Vorgehensweise wurde in der Surrogatvalidierung des pU jegliche Form systemischer Krebstherapie in die Analyse mit einbezogen um einen größeren Studienpool zu generieren. Eine inhaltliche Begründung hierzu liefert der pU nicht. Für eine Beurteilung, inwieweit ein solch breit gefasster Studienpool für eine Surrogatvalidierung von PFS in der vorliegenden Indikation sachgerecht ist, wären zumindest Sensitivitätsanalysen hinsichtlich dieses erweiterten Studienpools notwendig gewesen. Solche legt der pU nicht vor.

Darüber hinaus wurden sowohl Studien, die das PFS zusammen mit dem Gesamtüberleben berichten, als auch Studien, die TTP anstatt PFS darstellen, eingeschlossen. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung von PFS und TTP kann TTP nicht als äquivalent zum PFS angesehen werden und die Aufnahme von TTP-Daten in die Surrogatvalidierung des Endpunkts PFS ist nicht adäquat (siehe auch [21]).

Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung von RCT für die Surrogatvalidierung von PFS hat der pU eine bibliografische Recherche, eine Suche in dem Studienregister ClinicalTrials.gov sowie eine Sichtung von Metaanalysen und systematischen Übersichten durchgeführt.

Die bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT für eine Surrogatvalidierung ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suchstrategien wurden nicht in ausreichender Sensitivität in den Datenbanken umgesetzt. Die Suche zur Indikation wurde mit einem Suchblock mit einer Auswahl an Suchbegriffen zum metastasierten Brustkrebs und einem zusätzlichen Suchblock zum HR-positiven Brustkrebs stark eingeschränkt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien gefunden wurden, die von potenzieller Relevanz für die Surrogatvalidierung sind. So sind mit dem beschriebenen Vorgehen beispielsweise mehrere Publikationen [22-24] aus dem Studienpool des pU nicht mit den dokumentierten Recherchen in den Datenbanken MEDLINE und Embase identifiziert worden, obwohl die Publikationen dort indexiert sind. Dasselbe gilt für die Publikation [25] zur Studie PALOMA-2, die nicht im Studienpool der Surrogatvalidierung berücksichtigt wurde (siehe folgender Abschnitt).

Studienpool

Der pU hat 47 Studien, inklusive der Studie MONALEESA-2, in den Studienpool aufgenommen.

Eine orientierende Recherche ergab, dass trotz des erweiterten Studienpools, nicht alle Studien, die im Zuge der Nutzenbewertung von Palbociclib für den Studienpool zur Surrogatvalidierung ausgewählt wurden [15], berücksichtigt wurden. Die Publikation von Clemons 2014 [26] wurde vom pU aufgrund fehlender Daten zum medianen Gesamtüberleben ausgeschlossen, obwohl Angaben zu den Hazard Ratios für PFS und Gesamtüberleben vorliegen. Bergh 2012 wurde vom pU wegen fehlender Daten zum HER2-Status der Studienpopulation nicht berücksichtigt [27]. Von den 3 PALOMA-Studien zu Palbociclib wurde vom pU lediglich die Studie PALOMA-1 in den Studienpool aufgenommen. Die Studie PALOMA-3 wurde laut pU aufgrund fehlender Daten zu Endpunkten in den Publikationen [28,29] ausgeschlossen und PALOMA-2 wurde im Zuge der Informationsbeschaffung nicht gefunden, obwohl eine Publikation zum Zeitpunkt der Recherche vorlag [25].

Methodische Aspekte

Der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem Surrogat PFS bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wird seitens des pU mittels der Bestimmung der Korrelation zwischen Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt und des korrelationsbasierten STE-Ansatzes untersucht.

Korrelationsberechnung

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgt seitens des pU auf Basis der Wertepaare des medianen PFS und der medianen Zeit für das Gesamtüberleben aus den einzelnen Studienarmen und damit nicht auf Basis der Effektschätzungen. Dies ist nicht adäquat. Die Korrelationsberechnungen des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

Bestimmung des STE

Als methodischen Ansatz zur Validierung wählt der pU ein lineares Regressionsmodell sowie ein multiples lineares Regressionsmodell mit den Kovariablen Therapielinie und Chemotherapie sowie das Vorliegen von TTP oder PFS. In diese Modelle wurden einerseits die Differenz der medianen Überlebenszeit zwischen den Behandlungsgruppen im PFS bzw. TTP und im Gesamtüberleben und andererseits das logarithmierte Hazard Ratio für PFS bzw. TTP und Gesamtüberleben als unabhängige beziehungsweise abhängige Variablen eingesetzt. Zusätzlich wurden Gewichte gewählt entsprechend der Fallzahl. Dieser Ansatz zielt prinzipiell darauf ab, die Stärke des Zusammenhangs der Effekte auf Studienebene mithilfe der Korrelation zu messen. Dazu nutzt der pU die aggregierten Daten aus den gefundenen Studien.

Die Methode zur Bestimmung des STE sieht vor, dass sie auf Basis der individuellen Patientendaten erfolgt. Daher ist eine verlässliche Bewertung grundsätzlich durch ein Modell möglich, das den Zusammenhang der Endpunkte mit individuellen Patientendaten und damit auch auf individueller Ebene misst. Sofern individuelle Patientendaten für die ausgewählten Studien nicht vorliegen, sind alternative Berechnungen für den Zusammenhang notwendig. Ein lineares Regressionsmodell ist allerdings nicht geeignet, da die Schätzwerte für die Effekte auf das PFS und Gesamtüberleben jeweils entsprechend ihren Standardfehlern mit Unsicherheit verbunden sind [30]. Diese Informationen zur Variabilität werden im linearen Modell nicht berücksichtigt, was sich insbesondere auf die Breite der Konfidenzintervalle der zu schätzenden Korrelation und die Prädiktionsintervalle für den Effekt auf das Gesamtüberleben (für einen gegebenen Effekt auf das PFS) auswirken kann. Diese Intervalle werden dadurch schmaler und spiegeln eine nicht vorhandene Präzision vor. Statt eines einfachen linearen Modells würde dies beispielsweise mit einem linearen Modell mit zufälligen Effekten (Metaregression) für die Variabilität hinsichtlich des eigentlichen Endpunkts (hier Gesamtüberleben) gelingen. Aber auch in diesem Fall bliebe die Unsicherheit des Effektschätzers für das PFS unberücksichtigt.

Die Auswahl der Differenz der medianen Überlebenszeit als Effektmaß wird seitens des pU nicht erklärt. Auch werden keine Angaben über die Unsicherheit beziehungsweise die Streuung der Differenzen gemacht, sodass nicht abschätzbar ist, welche Abweichungen möglich sind. Üblicherweise wird im Zuge einer Surrogatvalidierung bei Überlebenszeiten das logarithmierte Hazard Ratio als Effektmaß herangezogen.

Weiterhin fehlt die Begründung zur Auswahl der Kovariablen und die möglichen Auswirkungen. Es wird nicht gezeigt, was eine Aufnahme der Variablen ins Modell für die Surrogatvalidierung bedeutet.

Für die eingeschlossenen Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bestimmt. Bestimmungen des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene fehlen. Eine Untersuchung des Einflusses des Verzerrungspotenzials auf die Ergebnisse der Validierung durch entsprechende Sensitivitätsanalysen wäre darüber hinaus notwendig.

Die einzige durchgeführte Sensitivitätsanalyse untersucht den Einschluss von Studien, die TTP anstelle von PFS erhoben haben. Der pU schließt dafür alle Studien, in denen nur TTP berichtet wurde, aus. Es fehlen weitere Sensitivitätsanalysen, insbesondere hinsichtlich der Wirkstoffklassen, der Therapielinie und Therapiestrategie. Bei einem derart weit gefassten Studienpool sind diese Analysen jedoch unerlässlich, um die Robustheit der Ergebnisse und somit deren Übertragbarkeit auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchende Fragestellung zu zeigen (siehe auch Abschnitt zu Einschlusskriterien).

Fazit zur Surrogatvalidierung des pU

Aus den zuvor beschriebenen Mängeln wird deutlich, dass der pU zum einen nicht zeigt, dass der Studienpool für die vorliegende Fragestellung geeignet ist, und zum anderen die vom pU angewandte Methodik zur Berechnung des STE nicht adäquat ist. Daraus ergibt sich, dass aus der vom pU vorgelegten Surrogatvalidierung die Validität von PFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht abgeleitet werden kann.

Nutzenbewertungsverfahren Palbociclib

Der pU vergleicht die Ergebnisse der MONALEESA-2 Studie mit den Ergebnissen aus der Surrogatvalidierung, die im Rahmen der Nutzenbewertung zu Palbociclib mit dem Dossier vorgelegt wurden [10] und leitet daraus einen Vorteil der Therapie Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol bezüglich des Gesamtüberlebens ab.

Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Palbociclib wurde die im Dossier vorgelegte Surrogatvalidierung ausführlich diskutiert und die Limitationen beschrieben [21]. Nach Korrektur des Studienpools und Neuberechnung ergab sich im Nutzenbewertungsverfahren zu Palbociclib, dass PFS kein valides Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt, da keine ausreichend große Korrelation erkennbar war und sich kein STE berechnen ließ [15]. Somit kann auch das Hazard Ratio des PFS aus der Studie MONALEESA-2 nicht in Bezug zu einem STE gesetzt werden.

Tumorregister Mammakarzinom

Der pU präsentiert Daten zu PFS und Gesamtüberleben aus dem Tumorregister Mammakarzinom TMK [31], um zu zeigen, dass ein längeres PFS in der Behandlungsrealität einen deutlichen Überlebensvorteil darstellt. Dazu hat der pU Patientinnen mit HR-positivem,

HER2-negativem Brustkrebs in 2 Gruppen eingeteilt (kurzes PFS vs. langes PFS) und das Gesamtüberleben zwischen den Gruppen verglichen.

Da in der Analyse der Tumorregisterdaten keinerlei Zusammenhänge von Effektmaßen untersucht werden, sind die vorgelegten Daten aus dem Tumorregister Mammakarzinom zur Beurteilung der Validität eines Surrogatendpunkts nicht geeignet und werden nicht weiter kommentiert.

Fazit zur Verwendung von PFS als Surrogatendpunkt

Keine der 3 vom pU in Modul 4 A Abschnitt 4.5.4 dargelegten Vorgehensweisen (Surrogatvalidierung des pU, Surrogatvalidierung aus dem Dossier zu Palbociclib, Tumorregister Mammakarzinom) ist geeignet die Verwendung von PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu validieren. Daher wird in der Nutzenbewertung PFS nicht als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben betrachtet.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Den Brustkrebs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Ribociclib als postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [4]. Ribociclib ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer zugelassen als initiale endokrine Therapie.

Im Beratungsgespräch des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen eine endokrine Therapie angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie, (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ein hoher therapeutischer Bedarf. Dem pU zufolge sind die zentralen therapeutischen Ziele dabei eine 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 GKV-Patientinnen in der Zielpopulation

Der pU ermittelt in 5 Schritten die Anzahl der Patientinnen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die die Zielpopulation von Ribociclib umfasst.

1) Patientinnen mit Brustkrebs

Zunächst bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland auf Basis von Daten des Robert Koch-Instituts (RKI). Für seine Berechnungen zieht er einerseits die Inzidenz des Brustkrebses im Jahr 2012 (69 550 Frauen) [32] und andererseits die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2011 (315 555 Frauen) [33] heran.

2) Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Im nächsten Schritt ermittelt der pU zum einen die Patientinnen, die bei Diagnosestellung eine metastasierte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung ohne kurative Behandlungsoption haben. Zum anderen bestimmt er diejenigen, die im Krankheitsverlauf in ein solches Stadium übergehen.

Unter Verwendung von Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein aus den Jahren 2009 bis 2011 sowie des Krebsregisters Baden-Württemberg aus den Jahren 2010 und 2011 nimmt der pU an, dass sich 7 % der neu erkrankten Patientinnen in Stadium IV entsprechend der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und 13 % in UICC-Stadium III [34,35] befinden. Des Weiteren trifft er die Annahme, dass 30 % der Patientinnen in Stadium III bei Diagnosestellung nicht kurativ behandelt werden und somit für die Zielpopulation zu berücksichtigen sind. Zur Begründung verweist der pU auf einen Hinweis in der S3-Leitlinie Brustkrebs, welche sich derzeit in Überarbeitung befindet, wonach rund 30 % der lokalen / lokoregionalen Rezidive mit palliativer Zielsetzung therapiert werden [36]. Unter Addition des Anteils der Patientinnen mit primär metastatiertem Brustkrebs (7 %) und des Anteils des nicht kurativ behandelbaren, lokal fortgeschrittenen Brustkrebses (30 % von 13 %) bestimmt der pU einen Anteil von 11 %, den er auf die Inzidenz von 69 550 Frauen überträgt.

Entsprechend geht der pU davon aus, dass sich 89 % der Patientinnen in einem früheren Stadium befinden. Für die Ermittlung der Patientinnen, die in einem früheren Stadium diagnostiziert werden und im Krankheitsverlauf in ein nicht kurativ behandelbares Stadium übergehen, überträgt er diesen Anteil auf die 5-Jahres-Prävalenz von 315 555 Patientinnen. Basierend auf Daten des Tumorregisters München [37,38] setzt er anschließend eine Spanne von 15 % bis 20 % an, die sich auf den Anteil der Patientinnen mit einer Metastasierung nach 5 Jahren beziehungsweise 15 Jahren bezieht.

Somit berechnet der pU eine Anzahl von 7651 Patientinnen mit nicht kurativ behandelbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei Diagnosestellung und von 42 127 bis 56 169 Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in ein solches Stadium übergehen.

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

Einen Anteil von 67,8 % für die Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ermittelt der pU ebenfalls auf Basis von Daten des Tumorregisters München [39]. Die herangezogene Auswertung bezieht sich auf alle neu aufgetretenen Brustkrebserkrankungen in den Jahren 1998 bis 2014.

4) Postmenopausale Patientinnen

Im nächsten Schritt setzt der pU einen Anteil von 72 % für die postmenopausalen Patientinnen an. Diesen bestimmt er, indem er von einer Altersgrenze für die Postmenopause von 55 Jahren ausgeht und den Anteil der Patientinnen ab 55 Jahren an allen Patientinnen aus der altersspezifischen Inzidenz des Brustkrebses bezogen auf das Jahr 2012 [40] ableitet. Die angesetzte Altersgrenze begründet der pU mit den Angaben zum mittleren Menopausenalter in Mitteleuropa von 51 Jahren sowie zum Klimakterium zwischen 45 und 65 Jahren, die er Vortragsfolien des Universitätsklinikums Düsseldorf zum Thema Klimakterium und Postmenopause entnimmt [41].

5) Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Um die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation zu bestimmen, überträgt der pU zunächst die Anteilswerte aus den Schritten 3) und 4) auf die in Schritt 2) ermittelten Patientinnen mit nicht kurativ behandelbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei Diagnosestellung oder im Krankheitsverlauf. Es ergeben sich laut pU 3735 neu erkrankte Patientinnen, die sich bei Diagnosestellung in der Zielpopulation befinden, und 20 565 bis 27 420 in den Vorjahren erkrankte Patientinnen, die im Krankheitsverlauf in die Zielpopulation übergehen.

Für die 3735 neu erkrankten Patientinnen in der Zielpopulation nimmt der pU weiterhin an, dass diese ein Drittel der gesamten Zielpopulation ausmachen. Zur Begründung verweist er auf Publikationen zu den Zulassungsstudien von Ribociclib und Palbociclib aus dem Jahr 2016 [25,42] sowie auf eine Publikation zum Tumorregister Mammakarzinom aus dem Jahr 2017 [43], einer durch iOMEDICO finanzierten prospektiven Beobachtungsstudie. Folglich setzt der pU für die Zielpopulation eine Untergrenze von 11 205 Patientinnen an.

Als Obergrenze nimmt der pU eine Zielpopulation von 31 155 Patientinnen an, die sich durch Addition der neu erkrankten Patientinnen ($n = 3735$) und der Obergrenze der in den Vorjahren erkrankten Patientinnen ($n = 27\,420$) ergibt.

Abschließend legt der pU einen GKV-Anteil von 86,1 % zugrunde und ermittelt so eine Anzahl von 9648 bis 26 824 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Zudem sind einige vom pU getroffene Annahmen nicht nachvollziehbar. Daher sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu 1) Der pU legt seinen Berechnungen die Inzidenz des Brustkrebses im Jahr 2012 [32] sowie die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2011 [33] zugrunde. In der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI [44] sind jedoch aktuellere Angaben für das Jahr 2013 verfügbar, die bezogen auf die Inzidenz um 2,9 % und bezogen auf die 5-Jahres-Prävalenz um 0,1 % höher liegen.

Zu 2) Die vom pU getroffene Annahme, dass 30 % der neu erkrankten Patientinnen in Stadium III nicht kurativ behandelt werden, ist nicht nachvollziehbar. Der zur Begründung herangezogene Hinweis aus der S3-Leitlinie Brustkrebs [36] bezieht sich auf Patientinnen mit lokalem / lokoregionalem Rezidiv. Die Übertragung dieses Anteils auf neu erkrankte Patientinnen führt tendenziell zu einer Überschätzung.

Zudem ist die ermittelte Anzahl der Patientinnen, die in einem früheren Stadium erkranken und im Krankheitsverlauf in ein fortgeschrittenes / metastasiertes Stadium übergehen, aus

mehreren Gründen als unsicher anzusehen. Der pU überträgt die Anteile der Patientinnen, die in früheren Stadien diagnostiziert werden (89 %) und im Krankheitsverlauf in ein metastasiertes Stadium progredieren (15 % bis 20 % nach 5 beziehungsweise 15 Jahren) auf die 5-Jahres-Prävalenz. Die Übertragung des 1. Anteilswertes führt tendenziell zu einer Unterschätzung, da ein primär kuratives Stadium mit einer günstigeren Prognose verbunden ist und somit für die Prävalenz ein höherer Anteil früher Stadien anzunehmen ist als für die Inzidenz. Die Übertragung des 2. Anteilswertes hingegen führt tendenziell zu einer Überschätzung, da auf diese Weise auch Patientinnen mit einer Krankheitsprogression in den Vorjahren erfasst werden, für die aufgrund der ungünstigen Prognose unklar ist, ob sie im aktuellen Jahr noch leben und somit für eine Behandlung mit Ribociclib infrage kommen. Darüber hinaus berücksichtigt der pU lediglich Patientinnen mit Krankheitsprogression in ein metastasiertes Stadium. Somit vernachlässigt er die Patientinnen, die im Verlauf durch eine Progression der Erkrankung in ein nicht kurativ behandelbares Stadium III eintreten.

Des Weiteren ist anzumerken, dass sich die in der Berechnung des pU angesetzten Anteile des lokal fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebses bei Diagnosestellung sowie der Krankheitsprogression nur auf die Daten der Krebsregister zweier Bundesländer beziehungsweise des Tumorregisters einer Region beziehen. Daher ist deren Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation und die reale Versorgungssituation fraglich.

Zu 3) Die vom pU zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs herangezogene Auswertung des Tumorregisters München [39] bezieht sich auf alle neu erkrankten Patientinnen mit Brustkrebs unabhängig vom Stadium. Es ist unklar, inwiefern dieser Anteil auf die in Schritt 2) ermittelten Patientinnen mit einer fortgeschrittenen / metastasierten Erkrankung übertragbar ist. Wie der pU im Dossier selbst angibt, stellt der Rezeptorstatus einen wichtigen Prognosefaktor da, sodass davon auszugehen ist, dass das Erkrankungsstadium und der Rezeptorstatus nicht unabhängig voneinander sind. Zudem führt die Verwendung der Daten des Tumorregisters einer Region auch in diesem Schritt zu weiterer Unsicherheit bezüglich des angesetzten Anteils.

Zu 4) Bei der Berechnung des Anteils postmenopausaler Patientinnen setzt der pU eine Altersgrenze von 55 Jahren an. In den vom pU zitierten Vortragsfolien [41] werden den genannten Altersangaben keine Quellen zugeordnet, sodass der Anteil der postmenopausalen Patientinnen auf Basis der Angaben des pU nicht überprüfbar ist. In der Dossierbewertung zu Ospemifen aus dem Jahr 2016 [45] wird angemerkt, dass die im entsprechenden Dossier angesetzte Altersgrenze von 53 Jahren auf dem Erreichen der Menopause auf natürliche Weise beruht. Unter Berücksichtigung des operationsbedingten vorzeitigen Eintretens in die Menopause sei daher eine Unterschätzung der dort zu bestimmenden Zielpopulation der postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie möglich. Demnach könnte die im vorliegenden Dossier angesetzte Altersgrenze von 55 Jahren ebenfalls zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Zu 5) Der pU erläutert nicht seine Annahme, dass die neu erkrankten Patientinnen rund ein Drittel der gesamten Zielpopulation ausmachen. Aus den zitierten Publikationen zu den Zulassungsstudien von Ribociclib und Palbociclib [25,42] geht hervor, dass bei 31,3 % bis 34,1 % der Studienteilnehmerinnen eine neu diagnostizierte Erkrankung vorlag. Die Übertragbarkeit dieser Anteile auf die Versorgungssituation ist jedoch aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien unklar. Der Publikation zum Tumorregister Mammakarzinom [43] ist ein entsprechender Anteil überdies nicht zu entnehmen. Insgesamt führt das Vorgehen des pU in diesem Schritt zu weiterer Unsicherheit bezüglich der ermittelten Untergrenze der Zielpopulation.

Zusammenfassend ist die vom pU ermittelte Anzahl von 9648 bis 26 824 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus oben genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben liegen jedoch innerhalb der Spanne der vom G-BA beschlossenen Zahlen zu Palbociclib aus dem Jahr 2017 (7180 bis 34 790 postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie) [46].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patientinnen

Der pU geht für die Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Brustkrebses von gleichbleibenden Raten in den kommenden 5 Jahren aus. Er diskutiert, dass verbesserte Therapieoptionen und Früherkennung zwar langfristig die Prävalenz beeinflussen könnten, die genauen Auswirkungen aber unklar seien.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Ribociclib folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Anastrozol oder Letrozol oder gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Der pU stellt die Kosten von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) sowie die Kosten der vom G-BA festgelegten Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,47-49].

Der pU geht für alle Therapieoptionen von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,4,47-49].

Für Ribociclib wird eine Dosis von 600 mg einmal täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb eines Behandlungszyklus von 28 Tagen empfohlen [4].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2017 (Ribociclib) beziehungsweise 15.07.2017 (zweckmäßige Vergleichstherapien) wieder.

Neben der vom pU angesetzten Packung mit 63 Filmtabletten Ribociclib steht eine wirtschaftlichere Packung mit 189 Filmtabletten zur Verfügung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Für Ribociclib und Exemestan fallen die vom pU angesetzten Kosten jedoch nur initial an und sind daher für die Folgejahre nicht relevant.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Patientin und Jahr sind weitestgehend plausibel. Bei Berücksichtigung der wirtschaftlicheren Packungsgröße ergeben sich jedoch niedrigere Arzneimittelkosten für Ribociclib.

Für Ribociclib und Exemestan setzt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die nur initial anfallen und daher für die Folgejahre nicht relevant sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass eine Behandlung mit Ribociclib oder Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmern für nahezu alle Patientinnen der Zielpopulation in Erwägung gezogen wird. Eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile sei laut pU zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit verbunden, liegen jedoch innerhalb der Spanne der vom G-BA beschlossenen Zahlen zu Palbociclib in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet [46].

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Patientin und Jahr sind weitestgehend plausibel. Bei Berücksichtigung der wirtschaftlicheren Packungsgröße ergeben sich jedoch niedrigere Arzneimittelkosten für Ribociclib.

Für Ribociclib und Exemestan setzt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die nur initial anfallen und daher für die Folgejahre nicht relevant sind.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: 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.

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

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine initiale endokrine Therapie erhalten	9648–26 824	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit verbunden, liegen jedoch innerhalb der Spanne der vom G-BA beschlossenen Zahlen zu Palbociclib in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet [46].
<p>a: Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Ribociclib	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine initiale endokrine Therapie erhalten	66 586,82 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Patientin und Jahr sind weitestgehend plausibel. Bei Berücksichtigung der wirtschaftlicheren Packungsgröße ergeben sich jedoch niedrigere Arzneimittelkosten für Ribociclib. Für Ribociclib und Exemestan setzt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die nur initial anfallen und daher für die Folgejahre nicht relevant sind.
+ Anastrozol		+ 303,38	
+ Letrozol		+ 289,05	
+ Exemestan		+ 436,48 ^b	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Anastrozol	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine initiale endokrine Therapie erhalten	303,38	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin sind plausibel.
Letrozol		289,05	
Tamoxifen		83,10–123,25 ^b	
a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. 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 A, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

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

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich oral 600 mg (drei Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte

solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt.

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

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

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

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

Ribociclib wird über CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Gabe eines anderen Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial der CYP3A-Hemmung ist die Anwendung zu erwägen, und die Patientinnen sollten auf unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen hin überwacht werden. Wenn Patientinnen neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Hemmer erhalten müssen, sollte die Kisqali®-Dosis auf 200 mg täglich verringert werden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Biomo Pharma. Letrozol-biomo 2,5 mg Filmpillen: Fachinformation [online]. [Zugriff: 21.03.2017]. URL: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/04/24/2174230/Oa8036a388cd84c288b5f15b51453138a.pdf>.
4. Novartis Pharma. Kisqali: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). 2017.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
7. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. 2016 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2016.pdf.
8. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. 2017 [Zugriff: 08.03.2017]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen_2017.pdf.
9. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(25): 3069-3103.
10. Pfizer Pharma. Palbociclib (IBRANCE): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 22.11.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/#tab/dossier>.

11. Brufsky AM. Delaying chemotherapy in the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2016; 9: 137-147.
12. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14(6): 929-940.
13. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 554.
14. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wöckel A, Kühn T et al. Breast cancer patients' fear of treatment: results from the multicenter longitudinal study BRENDA II. *Breast Care (Basel)* 2015; 10(2): 95-100.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Addendum zum Auftrag 16-74; Auftrag A17-15 [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 26.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 508). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-15_Palbociclib_Addendum-zum-Auftrag-A16-74_V1-0.pdf.
16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
17. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, Te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756-2768.
18. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
20. Purple Squirrel Economics. Systematic literature review and correlation analyses between PFS/TTP and OS in HR+, HER2- MBC [unveröffentlicht]. 2017.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74 [online]. 23.02.2017 [Zugriff: 19.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 491). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, Liljegren A, Greil R, Voytko NL et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 921-929.
23. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, Tomczak P et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239-3247.
24. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2357-2362.
25. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1925-1936.
26. Clemons MJ, Cochrane B, Pond GR, Califaretti N, Chia SK, Dent RA et al. Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer (MBC): the OCOG ZAMBONEY study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146(1): 153-162.
27. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(16): 1919-1925.
28. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 425-439.
29. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10): 1165-1175.
30. Schürmann C, Sieben W. Differences in surrogate threshold effect estimates between original and simplified correlation-based validation approaches. *Stat Med* 2016; 35(7): 1049-1062.

31. iOmedico Tumorregister Mammakarzinom. Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS [unveröffentlicht]. 2017.
32. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile.
33. Zentrum für Krebsregisterdaten. 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland: Datenstand 17.12.2015 [online]. [Zugriff: 03.11.2016]. URL: <http://www.krebsdaten.de>.
34. Epidemiologisches Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2010/2011 [online]. [Zugriff: 04.11.2016]. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2010_2011.pdf.
35. Institut für Krebsepidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein. Lübeck: Institut für Krebsepidemiologie; 2014. URL: http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
36. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [online]. [Zugriff: 18.07.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07-abgelaufen.pdf.
37. Van den Hurk CJ, Eckel R, Van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. Breast Cancer Res Treat 2011; 128(3): 795-805.
38. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
39. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen); Krankheitsbild [online]. [Zugriff: 11.05.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20170330_krank.pdf.
40. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland: Fallzahlen; Datenstand 17.12.2015 [online]. [Zugriff: 04.11.2016]. URL: <http://www.krebsdaten.de>.
41. Krüssel JS. Klimakterium und Postmenopause [online]. [Zugriff: 23.11.2016]. URL: http://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/unikid_id459/Daten/vorlesung_klimakterium_und_postmenopause.pdf.

42. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(18): 1738-1748.
43. 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.
44. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=5F4D505DE16997ADF56D6366353E76BA.2_cid363.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ospemifen (vulvovaginale Atrophie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-21 [online]. 27.07.2016 [Zugriff: 27.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 414). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-21_Ospemifen_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
46. 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]. [Zugriff: 22.05.2017]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf.
47. AbZ Pharma. Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten.
48. AstraZeneca. Arimidex 1 mg Filmtabletten [online].
49. Hexal. Tamoxifen HEXAL: Fachinformation [online]. [Zugriff: 09.12.2016]. URL: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc/2016/11/25/2106257/O8ee40ddc4572479293b96b6b495a50e1.pdf>.

Anhang A– Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 20\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
MONALEESA-2		
Gesamtrate UE	331 (99,1)	322 (97,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	240 (71,9)	46 (13,9)
Neutropenie	214 (64,1)	16 (4,8)
Anaemie	69 (20,7)	19 (5,8)
Augenerkrankungen	90 (26,9)	39 (11,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	281 (84,1)	215 (65,2)
Uebelkeit	178 (53,3)	101 (30,6)
Diarrhoe	128 (38,3)	81 (24,5)
Erbrechen	112 (33,5)	55 (16,7)
Obstipation	93 (27,8)	71 (21,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	226 (67,7)	197 (59,7)
Ermuedung	138 (41,3)	107 (32,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	187 (56,0)	162 (49,1)
Untersuchungen	204 (61,1)	92 (27,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	72 (21,6)	4 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	133 (39,8)	114 (34,5)
Appetit vermindert	69 (20,7)	52 (15,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	224 (67,1)	230 (69,7)
Arthralgie	111 (33,2)	108 (32,7)
Rueckenschmerzen	81 (24,3)	67 (20,3)
Erkrankungen des Nervensystems	171 (51,2)	153 (46,4)
Kopfschmerz	90 (26,9)	69 (20,9)
Psychiatrische Erkrankungen	105 (31,4)	89 (27,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	160 (47,9)	132 (40,0)
Husten	77 (23,1)	70 (21,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	209 (62,6)	126 (38,2)
Alopezie	115 (34,4)	53 (16,1)
Gefaesserkrankungen	144 (43,1)	151 (45,8)
Hitzewallung	82 (24,6)	84 (25,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 20 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Datenschnitt 04.01.2017
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
MONALEESA-2^b		
Gesamtrate SUE	85 (25,4)	51 (15,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (3,6)	1 (0,3)
Anaemie	4 (1,2)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	6 (1,8)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (6,0)	9 (2,7)
Abdominalschmerz	5 (1,5)	0 (0)
Erbrechen	5 (1,5)	2 (0,6)
Obstipation	4 (1,2)	0 (0)
Uebelkeit	4 (1,2)	2 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (2,7)	2 (0,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	4 (1,2)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (2,4)	1 (0,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	19 (5,7)	9 (2,7)
Pneumonie	6 (1,8)	3 (0,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (2,1)	7 (2,1)
Untersuchungen	10 (3,0)	2 (0,6)
Alaninaminotransferase erhoehrt	4 (1,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	8 (2,4)	4 (1,2)
Dehydratation	4 (1,2)	2 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (2,7)	2 (0,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierter Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (1,8)	4 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (3,0)	7 (2,1)
Schwindelgefuehl	4 (1,2)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,2)	2 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (4,5)	8 (2,4)
Dyspnoe	5 (1,5)	2 (0,6)
Pleuraerguss	3 (0,9)	4 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (1,2)	0 (0)
Gefaesskrankungen	4 (1,2)	2 (0,6)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA uebernommen		
b: Datenschnitt 04.01.2017		
MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten 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 unerwueschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: UE CTCAE-Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
MONALEESA-2^b		
Gesamtrate schwere UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	288 (86,2)	123 (37,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178 (53,3)	9 (2,7)
Neutropenie	168 (50,3)	3 (0,9)
Leukopenie	30 (9,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (13,5)	11 (3,3)
Erbrechen	12 (3,6)	3 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (7,2)	7 (2,1)
Ermuedung	10 (3,0)	3 (0,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	26 (7,8)	9 (2,7)
Untersuchungen	127 (38,0)	27 (8,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	56 (16,8)	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	43 (12,9)	2 (0,6)
Alaninaminotransferase erhoehrt	33 (9,9)	4 (1,2)
Aspartataminotransferase erhoehrt	20 (6,0)	4 (1,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	18 (5,4)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	36 (10,8)	15 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (6,3)	19 (5,8)
Rueckenschmerzen	10 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (4,2)	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (4,8)	8 (2,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (3,0)	0 (0)
Gefaessserkrankungen	45 (13,5)	43 (13,0)
Hypertonie	42 (12,6)	42 (12,7)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA uebernommen b: Datenschnitt 04.01.2017 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten 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: unerwueschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Letrozol N = 334	Placebo + Letrozol N = 330
SOC^a		
PT^a		
MONALEESA-2^b		
Gesamtrate Abbruch^c wegen UE	56 (16,8)	13 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (3,0)	0 (0)
Erbrechen	8 (2,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,2)	0 (0)
Untersuchungen	18 (5,4)	4 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (4,5)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (2,7)	2 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (1,5)	1 (0,3)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt 04.01.2017		
c: Abbruch von Ribociclib / Placebo oder der jeweiligen Kombination mit Letrozol		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

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

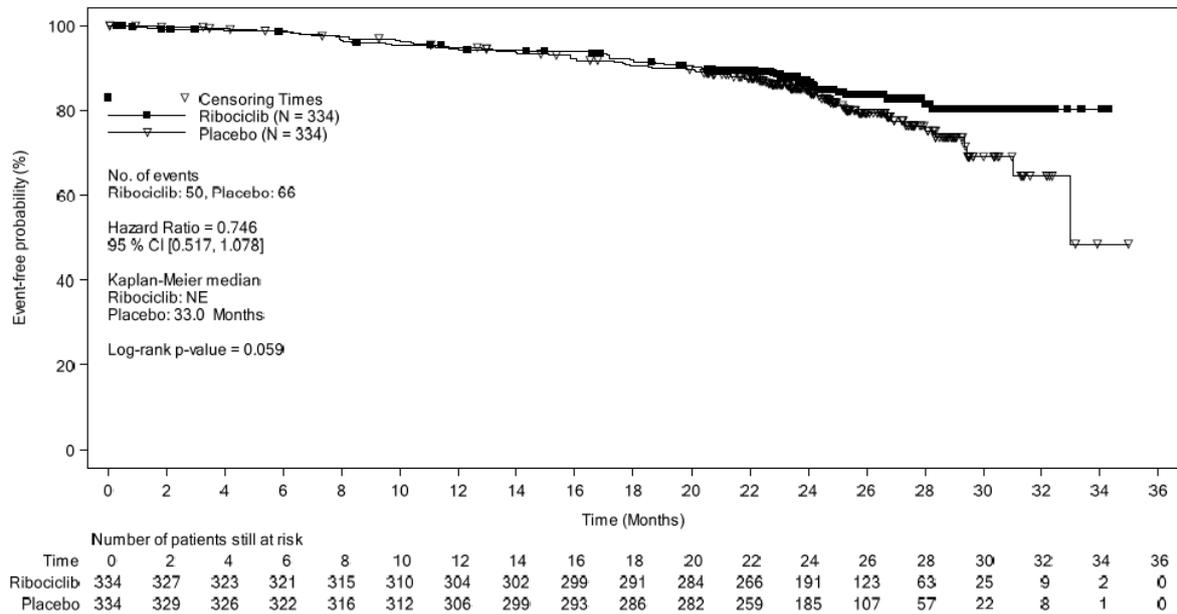


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 02.01.2017

Der in der Abbildung dargestellte p-Wert wurde mit einem 1-seitigen Log-Rank-Test vom pU berechnet. Zur Bewertung der Ergebnisse ist der mit einem 2-seitigen Test neu berechnete p-Wert 0,118 heranzuziehen.

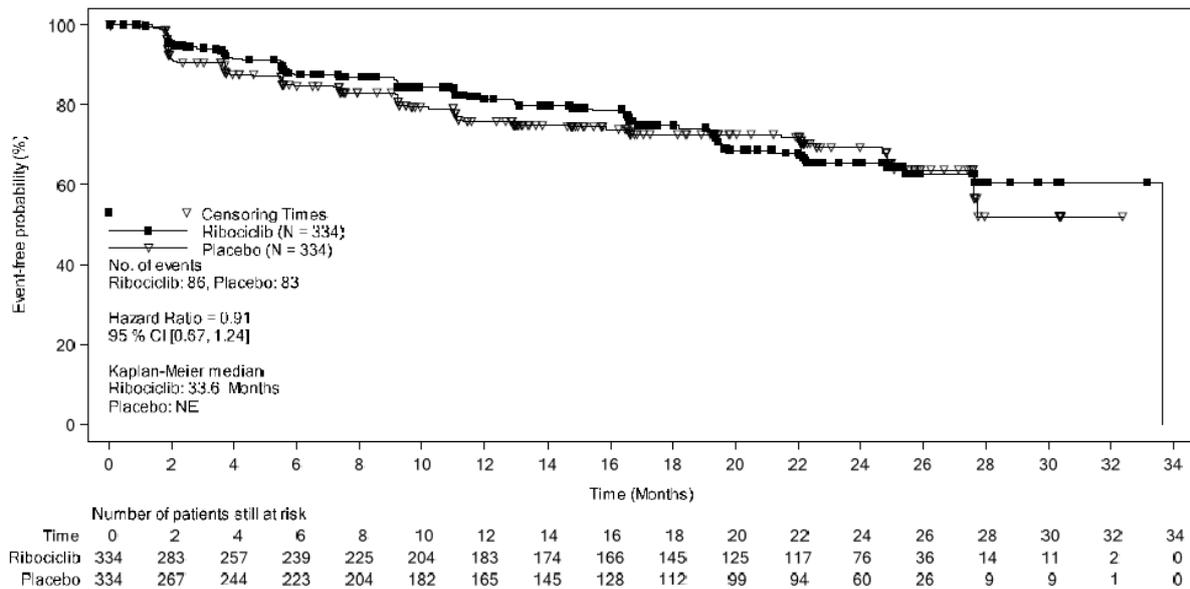


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Fatigue. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

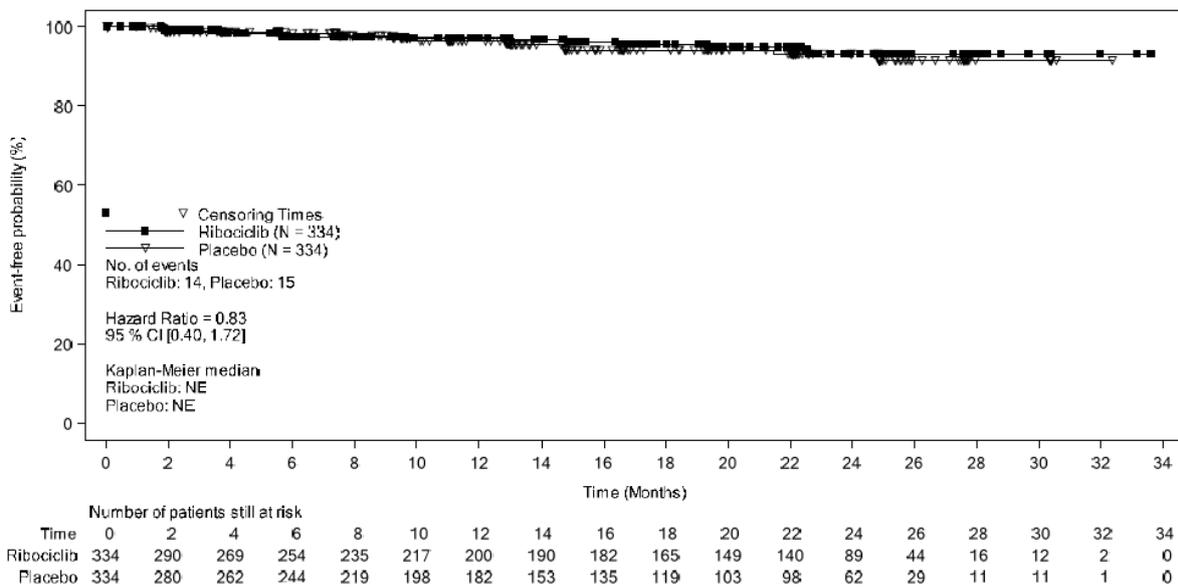


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Übelkeit / Erbrechen. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

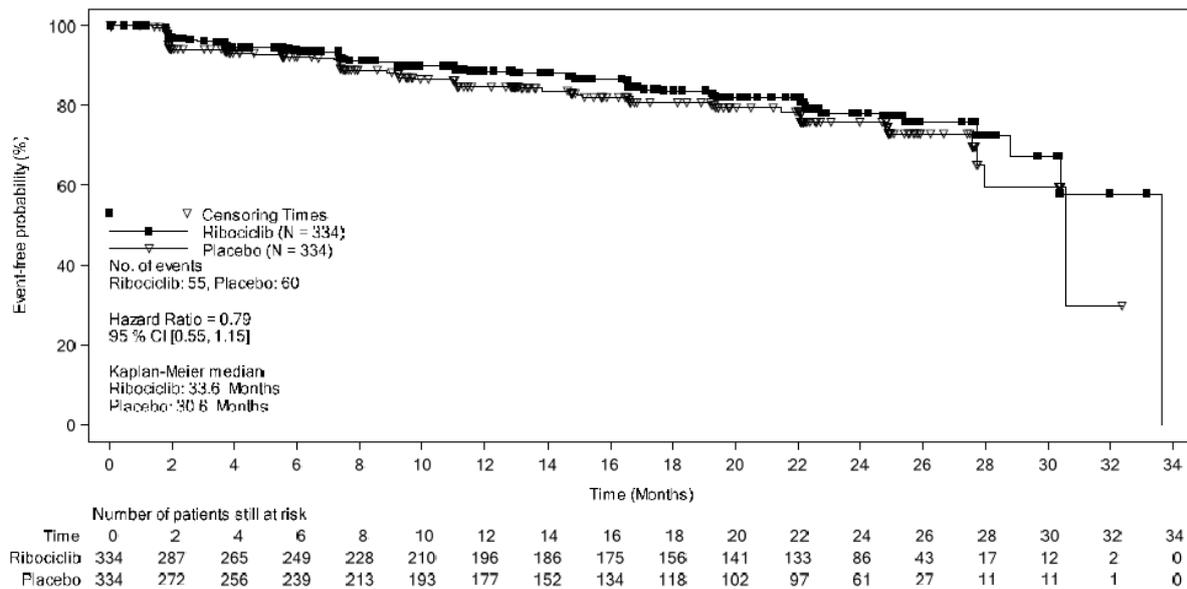


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Schmerzen. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

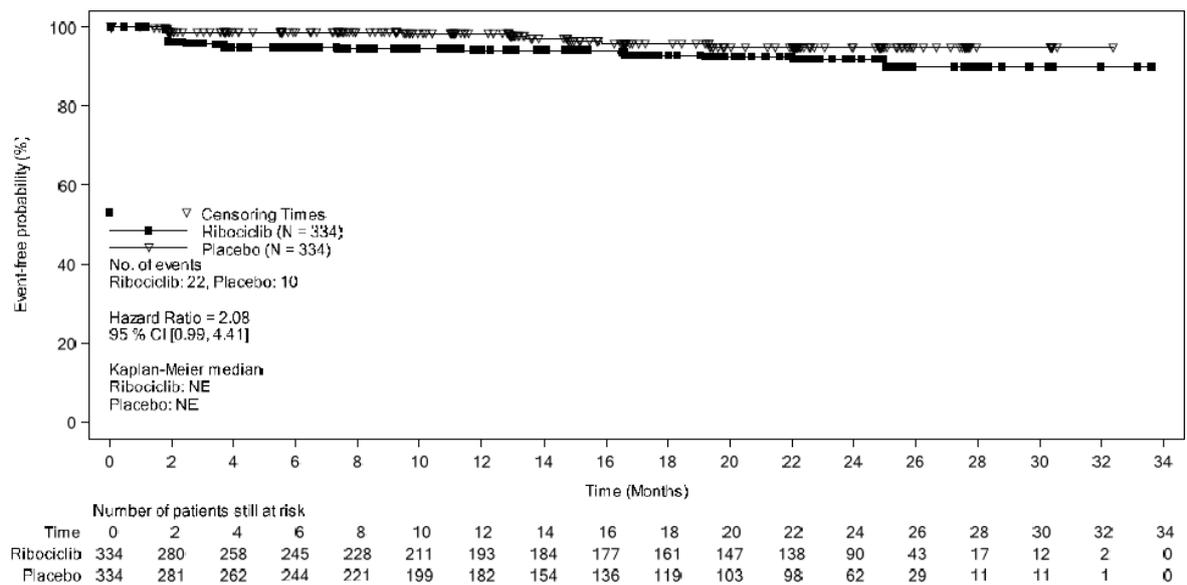


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Dyspnoe. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

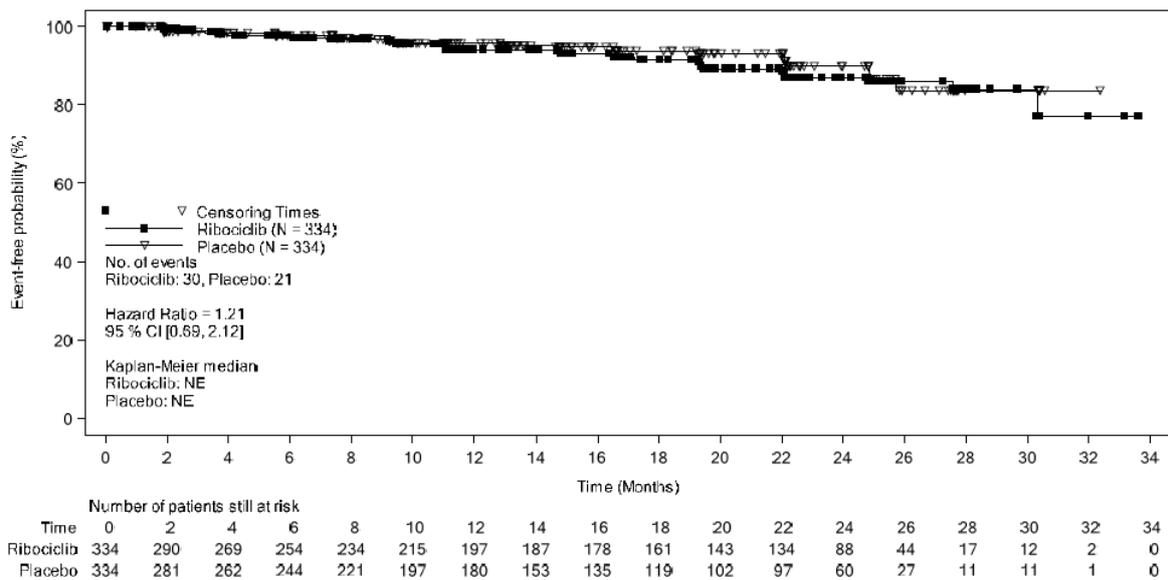


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Schlaflosigkeit. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

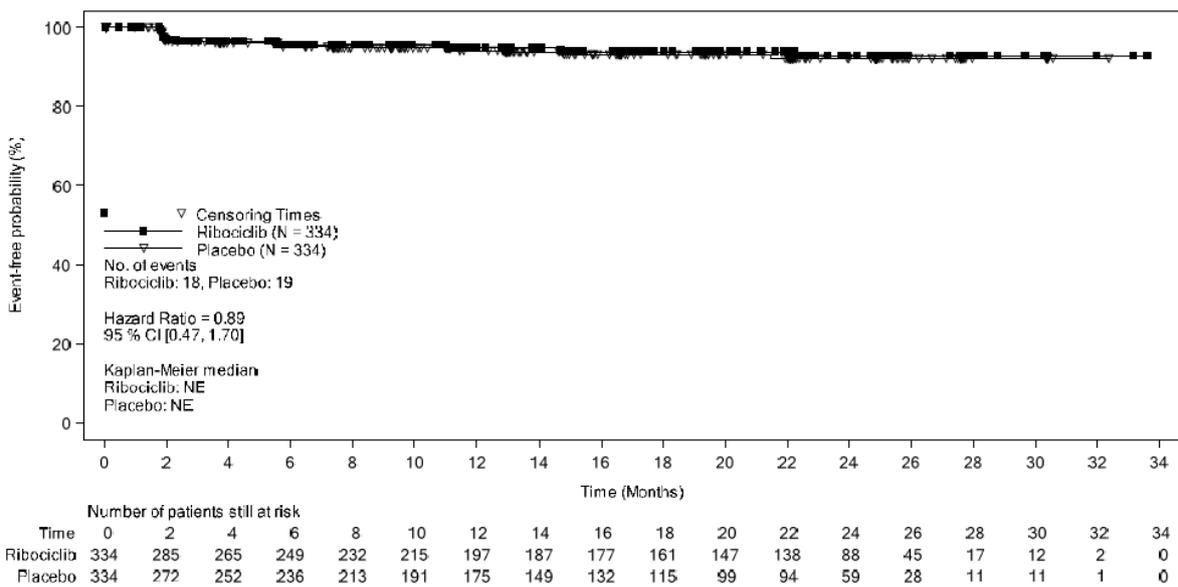


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Appetitverlust. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

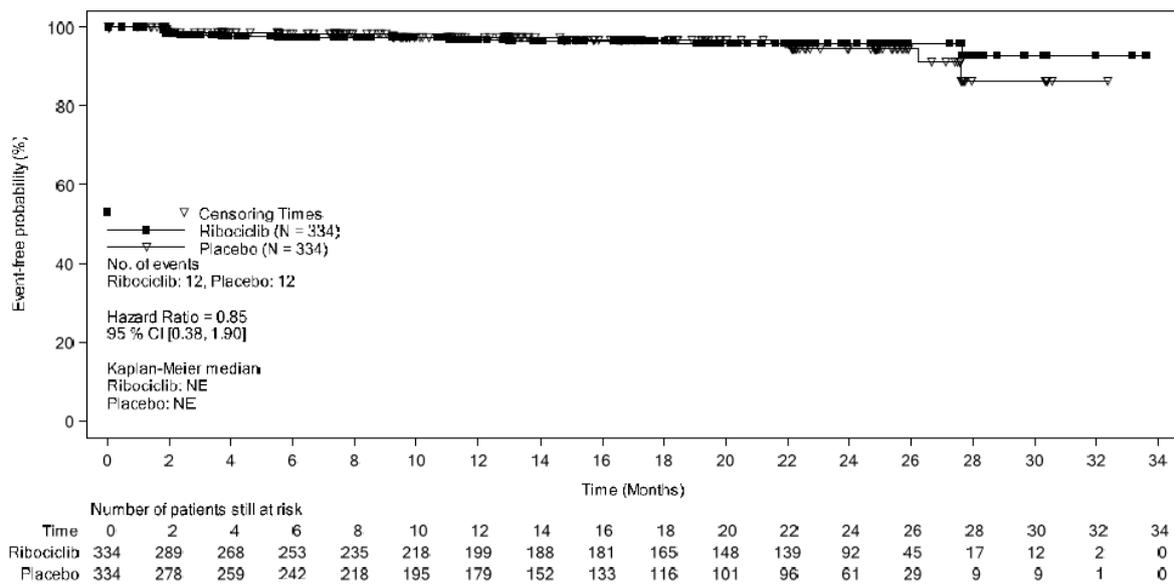


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Obstipation. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

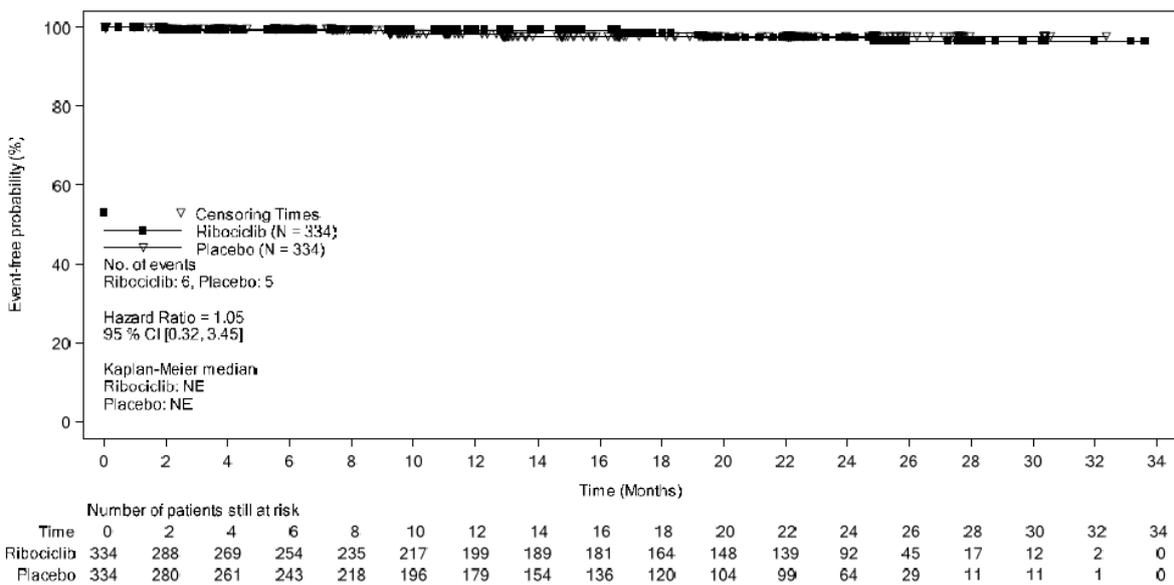


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Diarrhö. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

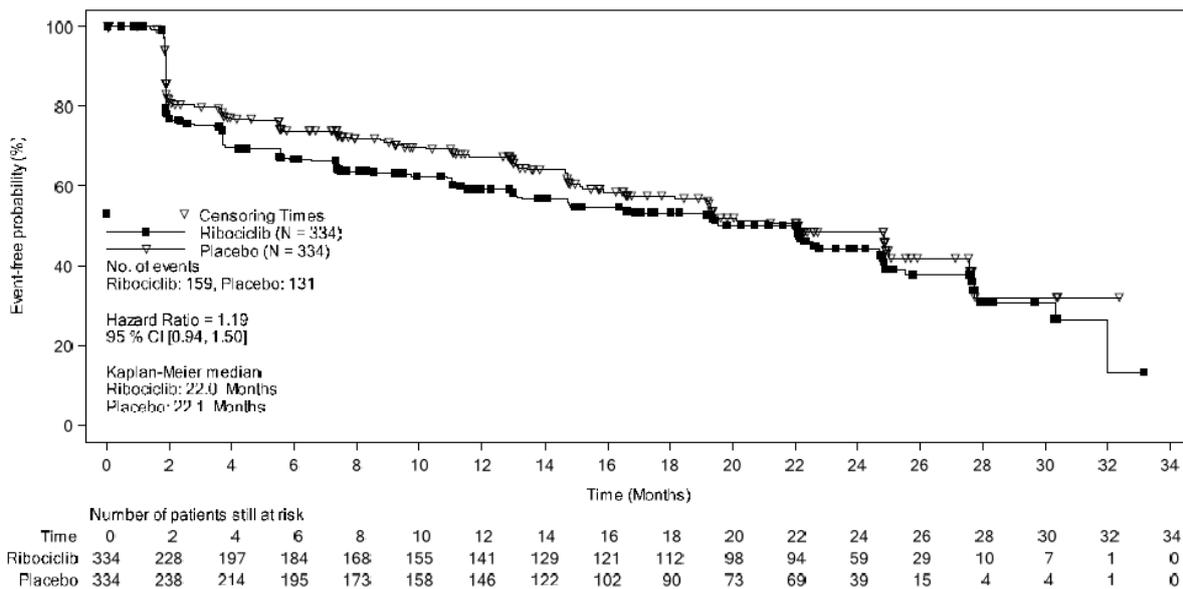


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Nebenwirkungen der systemischen Behandlung. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

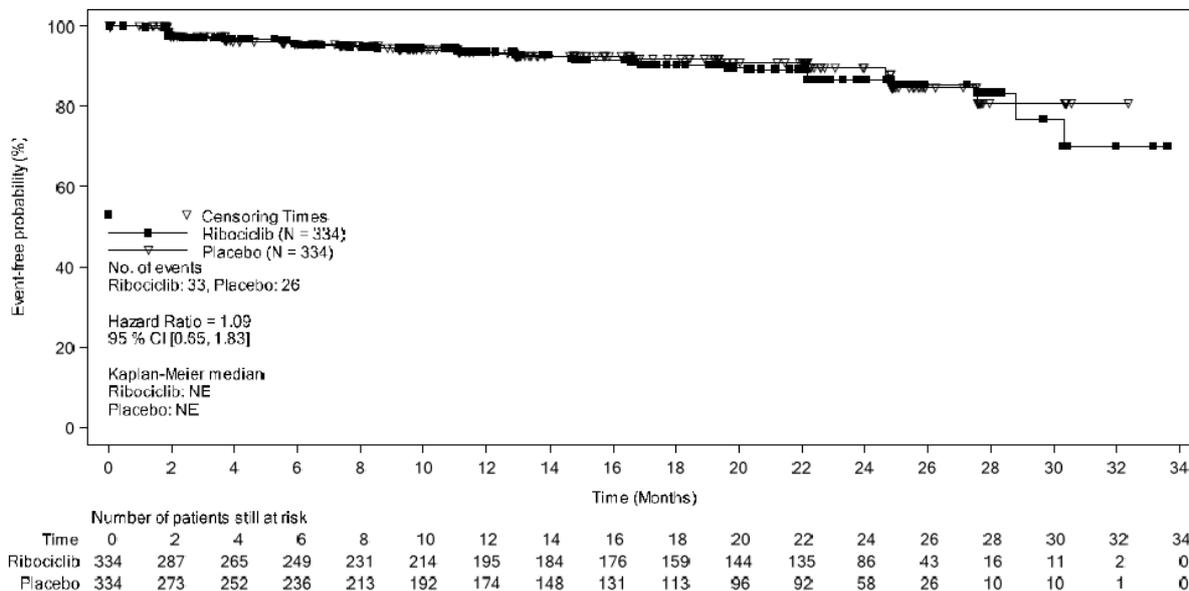


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Brustsymptome. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

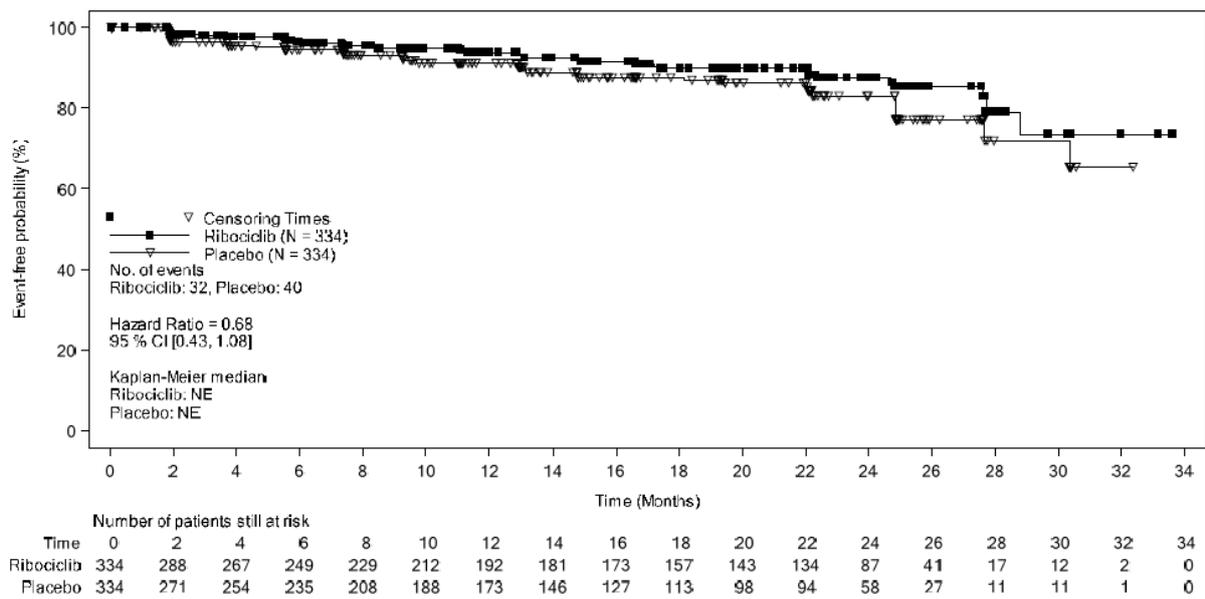


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Armsymptome. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

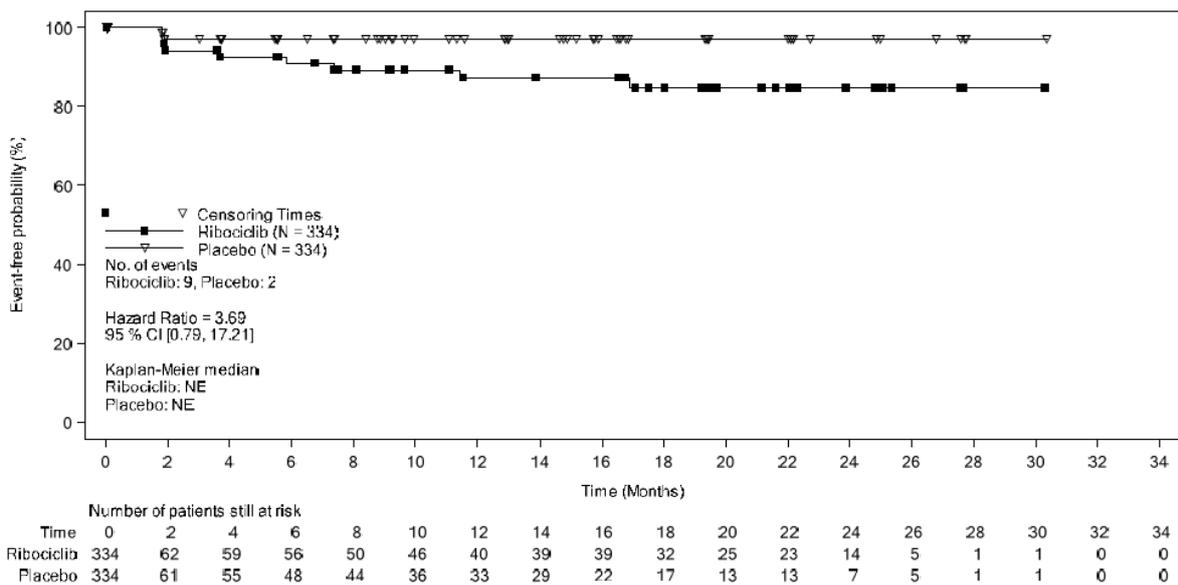


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Morbidität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Belastung durch Haarausfall. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

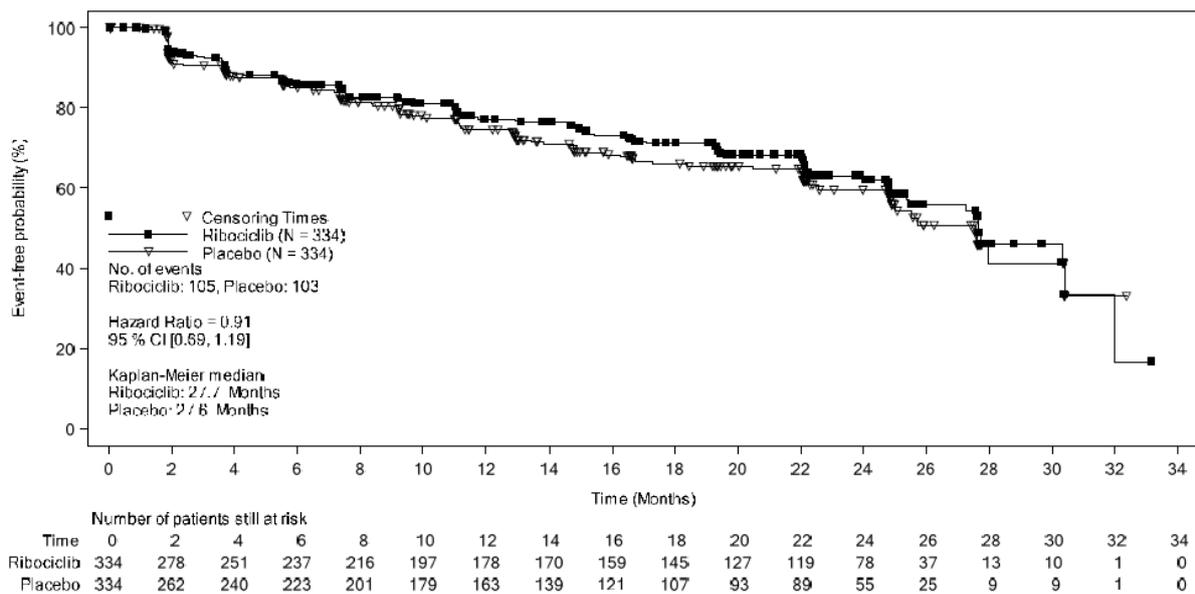


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Globaler Gesundheitsstatus. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

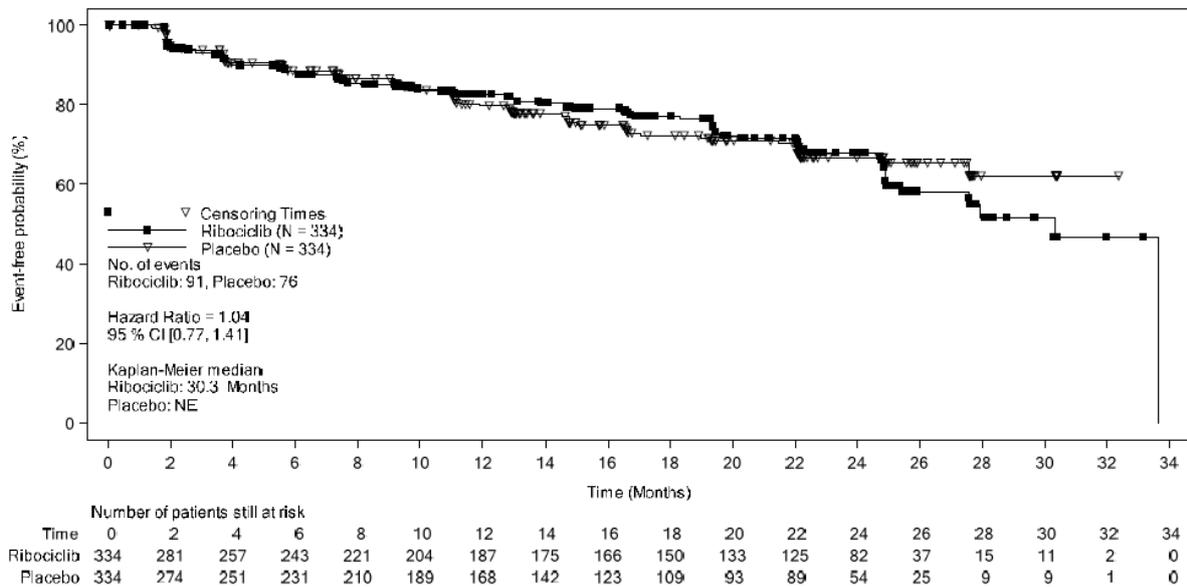


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Körperliche Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

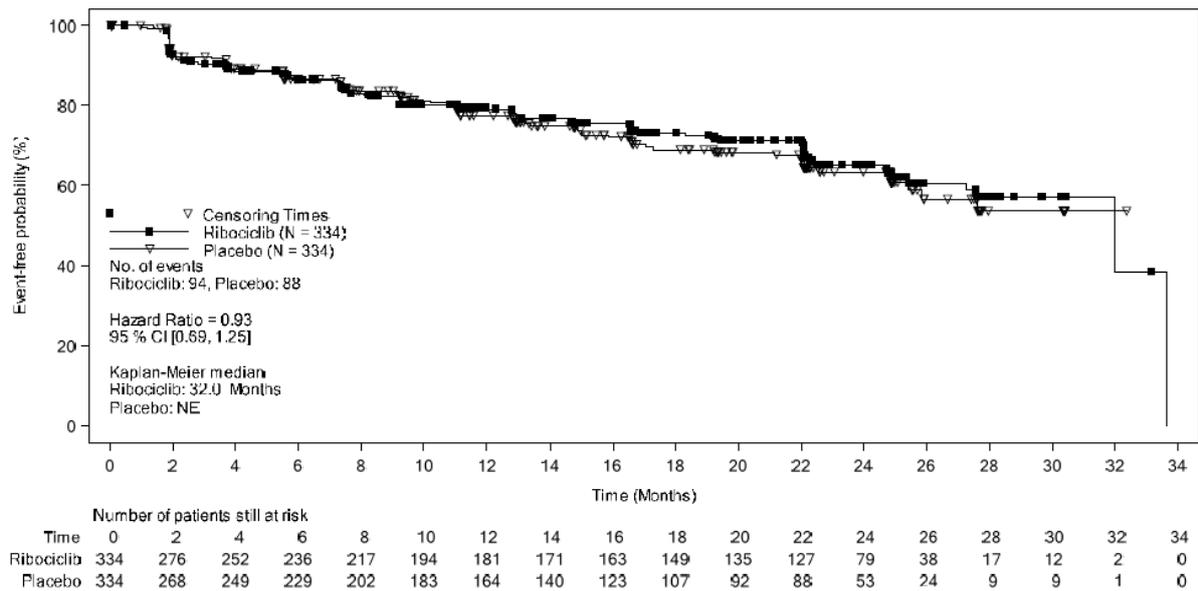


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Rollenfunktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017

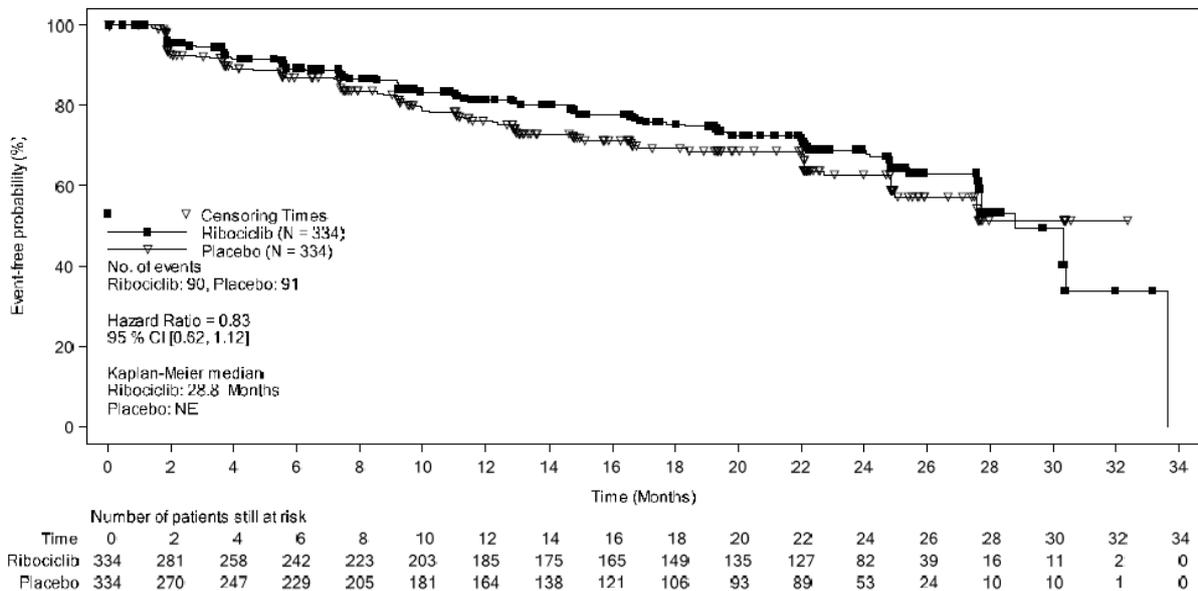


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Emotionale Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017

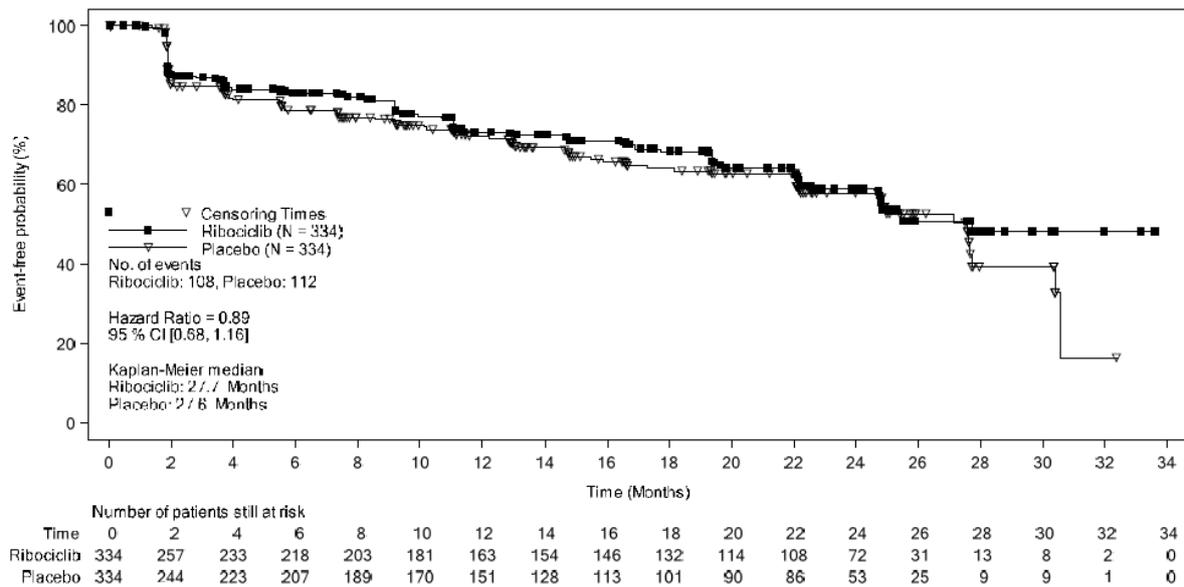


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Kognitive Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

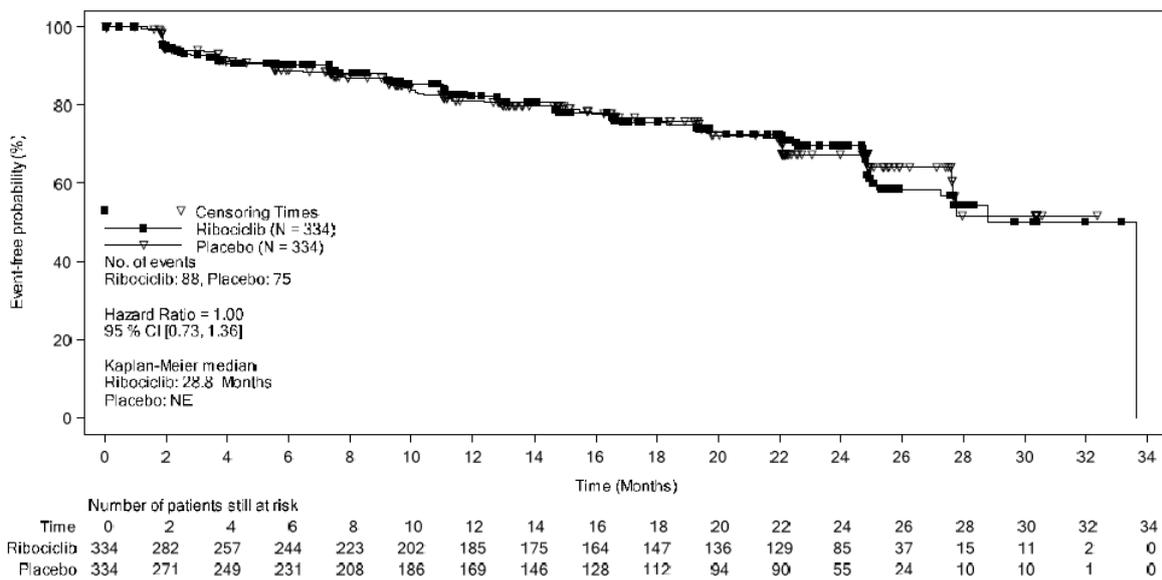


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-C30 Skala Soziale Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

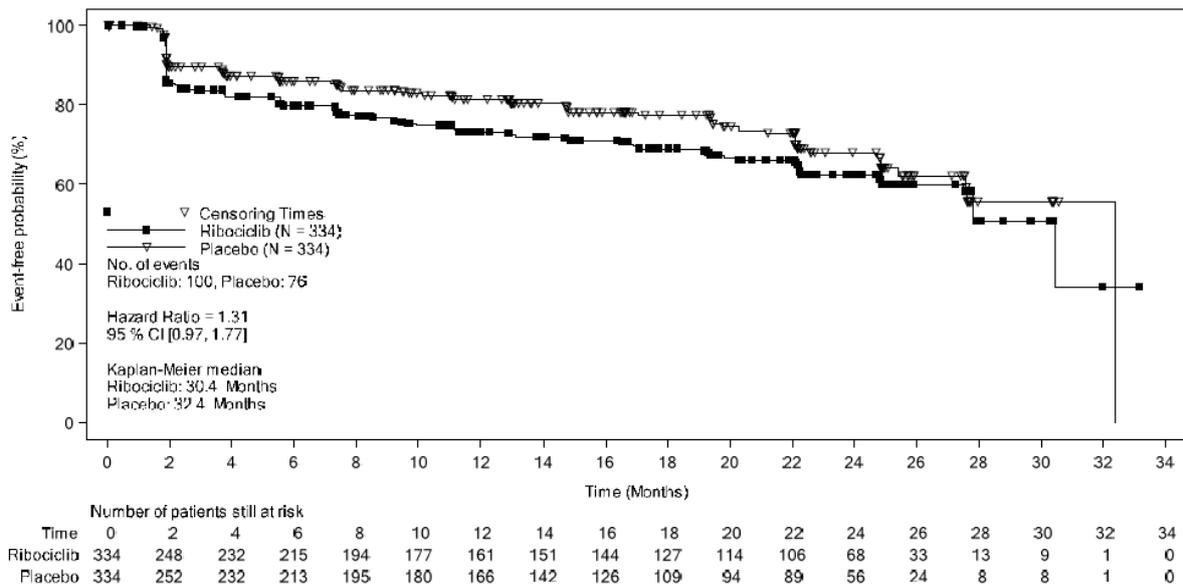


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Körperbild. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

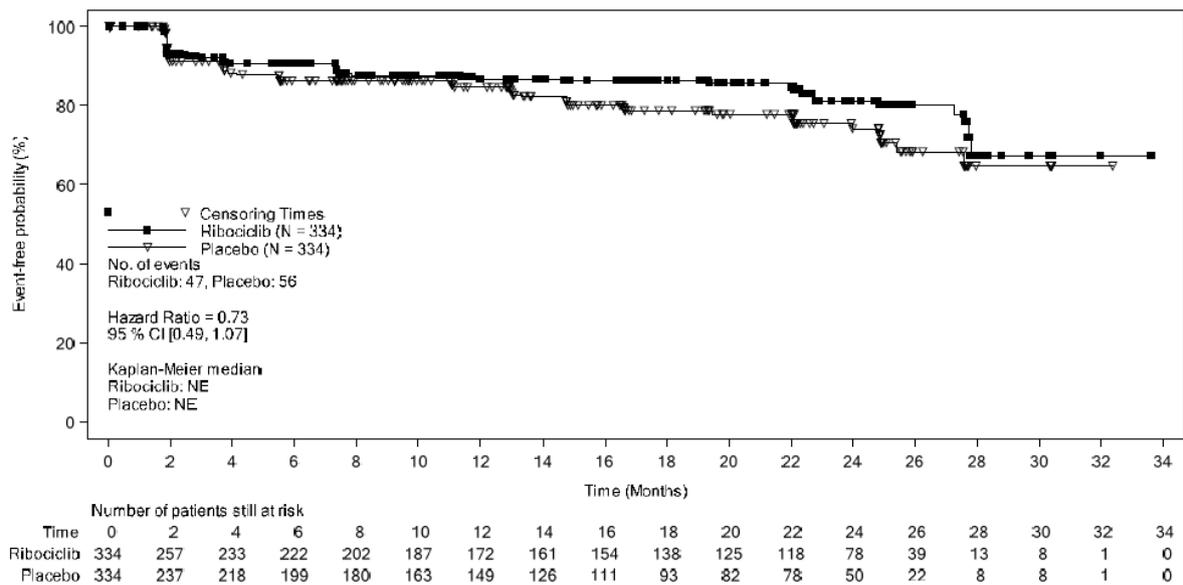


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Sexuelle Funktion. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

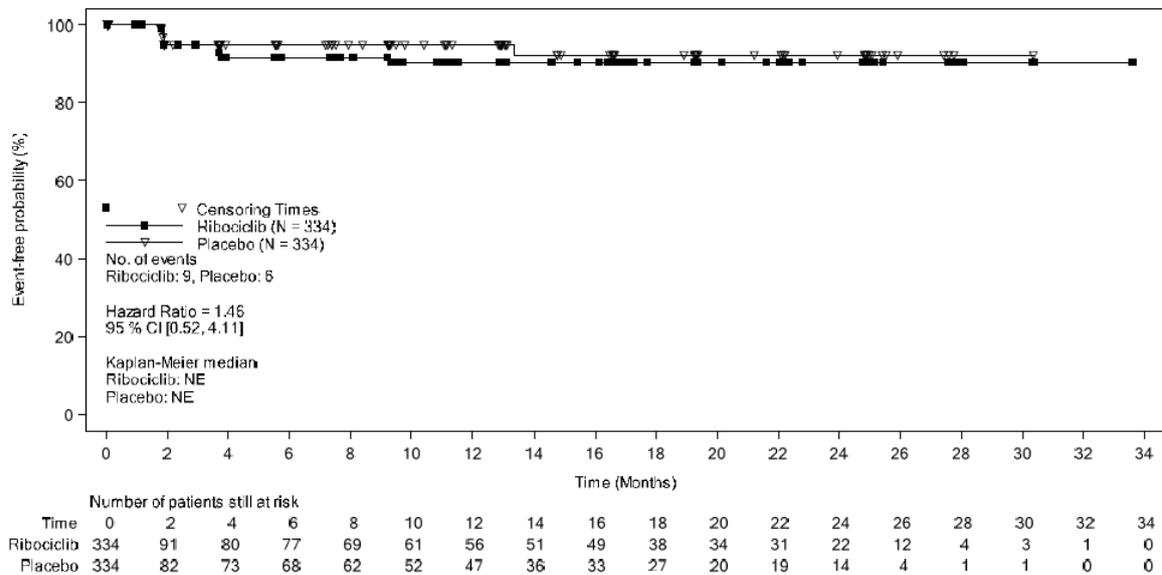


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Sexueller Genuss. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

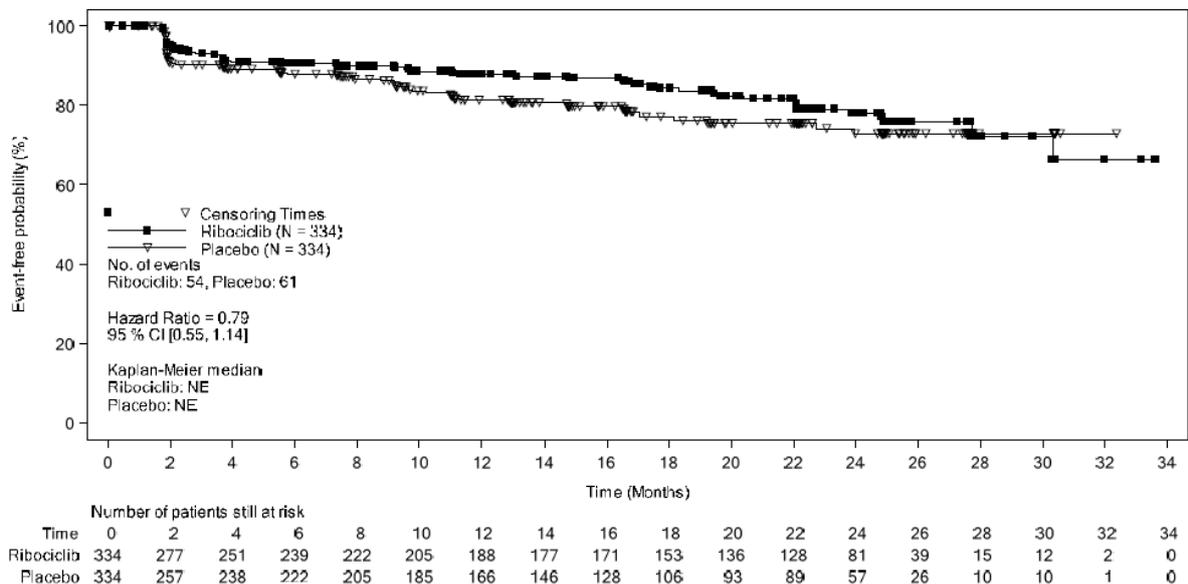


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Endpunkt EORTC QLQ-BR23 Skala Zukunftsperspektive. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

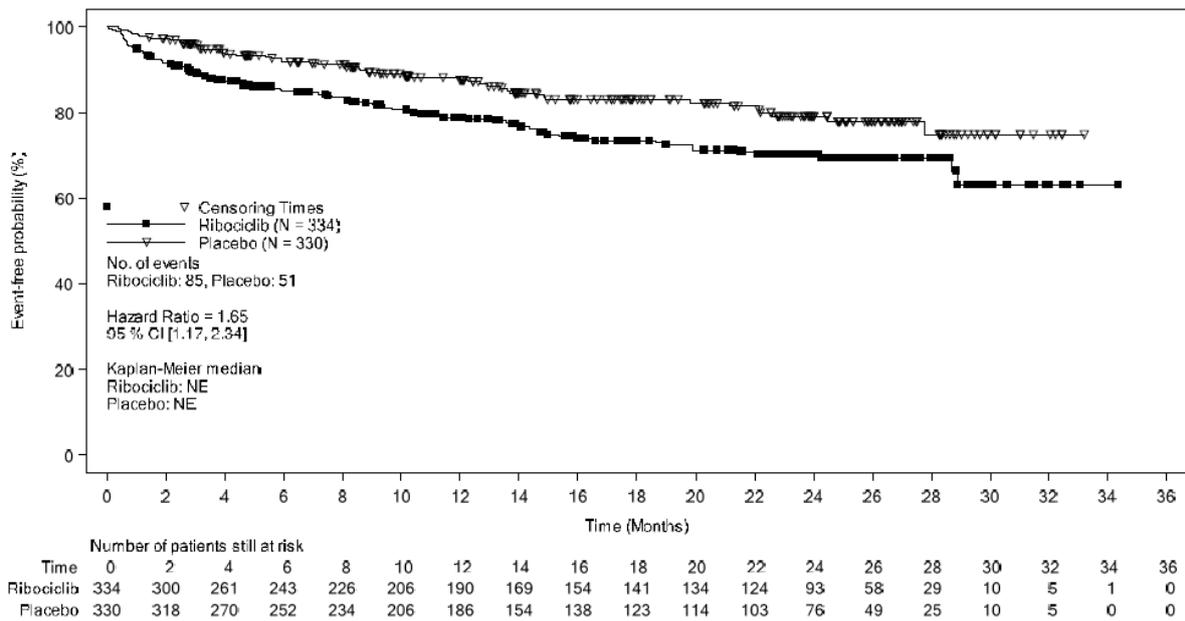


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt SUE. Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017

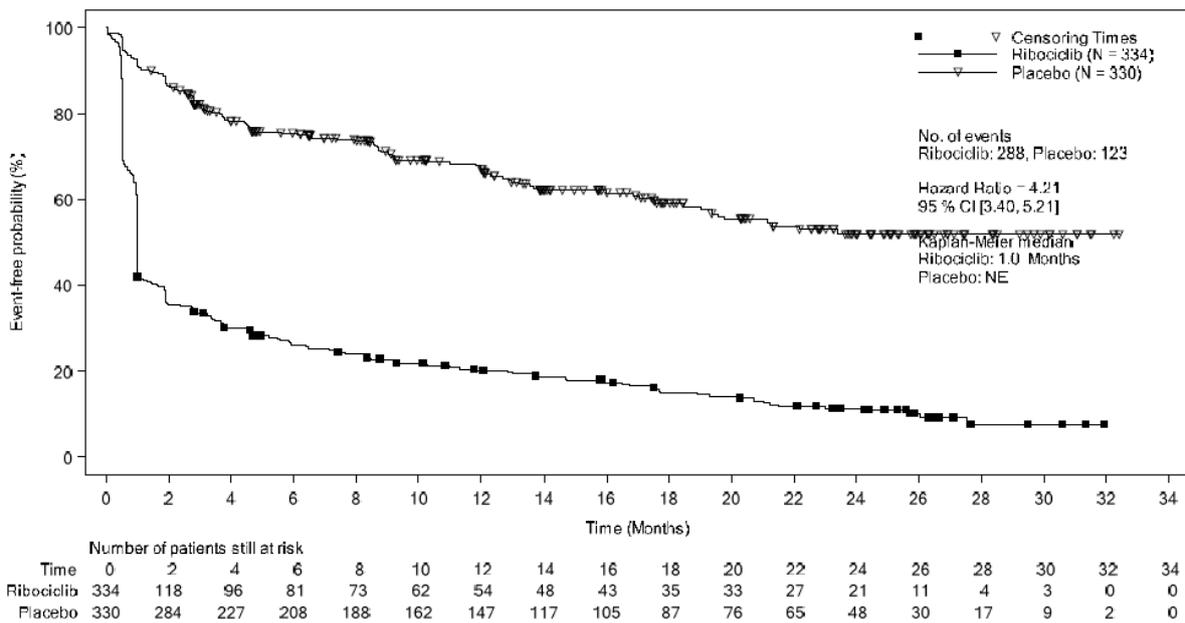


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen. Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4). Studie MONALEESA-2, Datenschnitt: 04.01.2017

Anhang C – 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 dem Berater 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 einzelnen Personen 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
Heilmann, Volker	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Stefanie Houwaart, BRCA- Netzwerk e. V.	ja	ja / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

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 pharmazeutischem 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)?