

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

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

#### **Fragestellung**

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

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib

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

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib (Fortsetzung)

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

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

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

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

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

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

## Ergebnisse zum Zusatznutzen

### Vom pU vorgelegte Evidenz

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

Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den einzelnen Fragestellungen

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

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

### Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie)

#### Studienpool und Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

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

#### *Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse*

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

#### *Ergebnisse*

##### *Mortalität – Gesamtüberleben*

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

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

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

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

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

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

*Morbidität – Schmerz (BPI-SF)*

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

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)*

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

*Nebenwirkungen – SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

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

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

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

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

#### *Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse*

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

#### *Ergebnisse*

##### *Mortalität – Gesamtüberleben*

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

##### *Nebenwirkungen – schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)*

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

##### *Nebenwirkungen – Abbruch wegen UEs*

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

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

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

##### *Sonstige Endpunkte*

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



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

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

*Studienpool und Studiencharakteristika*

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

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

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

*Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse für Fragestellung B2*

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

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

Mortalität – Gesamtüberleben

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

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

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

Fatigue, Schmerzen, Symptome im Brustbereich

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

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

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

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

Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

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

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

Zukunftsperspektive

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

Weitere Funktionskalen

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

Nebenwirkungen – Gesamtrate SUEs

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

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

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

Nebenwirkungen – Gesamtrate Abbruch wegen UEs

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

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

#### ***Fragestellung A1***

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

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

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

#### ***Fragestellung A2***

Für die Fragestellung A2 liegen keine relevanten Daten vor.

#### ***Fragestellung B1***

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

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

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

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

***Fragestellung B2***

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

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

Tabelle 4: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

(Fortsetzung)

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

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

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