

IQWiG-Berichte – Nr. 783

**Ribociclib
(Mammakarzinom;
Kombination mit
Fulvestrant) –**

Addendum zum Auftrag A19-06

Addendum

Auftrag: A19-45
Version: 1.0
Stand: 17.06.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ribociclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) –
Addendum zum Auftrag A19-06

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.05.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-45

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Katrin Nink
- Lars Beckmann
- Florina Kerekes
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ribociclib, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT02422615

Keywords: Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02422615

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	3
2.1 Fragestellung A1 – postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie für das fortgeschrittene Stadium	5
2.1.1 Ergebnisse.....	6
2.1.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	10
2.1.2 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	10
2.2 Fragestellung B1 – postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhielten.....	10
2.2.1 Ergebnisse.....	11
2.2.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	15
2.2.2 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	15
2.3 Zusammenfassung.....	15
3 Literatur	18
Anhang A – Patientencharakteristika der Studie MONALEESA-3 (Gesamtpopulation).....	19
Anhang B – Ergänzende Ergebnisse zum PFS, Zeit bis zur 1. Chemotherapie und dem Gesundheitszustand der Studie MONALEESA-3	21
B.1 – Fragestellung A1	21
B.2 – Fragestellung B1	22
Anhang C – Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben, schwere UE (CTCAE Grad 3-4) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)..	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)	7
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)	12
Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	16
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)	19
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)	21
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation A1) ...	23
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation B1)....	23
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4), Teilpopulation A1	24
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4), Teilpopulation B1	24
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4), Teilpopulation A1	25
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4), Teilpopulation B1.....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
HR	Hormonrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal important Difference
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.05.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-06 (Ribociclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-3 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wird. Aus der Studie wurden jeweils Teilpopulationen für die Fragestellung A1 (initiale endokrine Therapie) und Fragestellung B1 (postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat nach der mündlichen Anhörung [2,3] weitere Auswertungen von Teilpopulationen der Studie MONALEESA-3 unter einem neuen Zuschnitt der Patientengruppen vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studienergebnisse der Studie MONALEESA-3 unter folgendem Zuschnitt der Patientenpopulationen beauftragt:

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

Der Zuschnitt der Patientengruppen in den vom pU nach der Anhörung nachgereichten Auswertungen entspricht dem Zuschnitt der Patientenpopulationen gemäß Auftrag des G-BA.

Der Auftrag umfasst dabei auch die Bewertung der Ergebnisse der Responderanalysen zur visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) (Minimal important Difference [MID] von 7 und 10 Punkten) sowie die Abbildung der Ergebnisse zu den

Endpunkten „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) sowie „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie (Fragestellung A1) sowie bei postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-3 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wird.

Operationalisierung der Teilpopulationen

Für die Nutzenbewertung A19-06 lagen dabei im Dossier des pU Subgruppenanalysen vor, in denen er die Studienpopulationen nach endokriner Vortherapie getrennt ausgewertet hat:

- Patientengruppe A1 der Dossierbewertung (A19-06):
 - Patientinnen, die niemals eine endokrine Therapie erhalten haben und
 - Patientinnen, die eine (neo)adjuvante endokrine Therapie erhalten haben, die mindestens 12 Monate vor Diagnose eines Rezidivs beendet gewesen sein musste
- Patientengruppe B1 der Dossierbewertung (A19-06):
 - Patientinnen, die während oder \leq 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten
 - Patientinnen, mit Rezidiv $>$ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie, die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für das fortgeschrittene Stadium einen weiteren Progress erlitten und
 - Patientinnen, die mit metastasiertem Brustkrebs erstmals diagnostiziert wurden und die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für dieses Stadium einen Progress erlitten.

Diese Aufteilung wurde in der Dossierbewertung A19-06 als sachgerecht eingestuft (zur Erläuterung siehe A19-06 [1]).

In der mündlichen Anhörung zu Ribociclib wurde der pU aufgefordert, Auswertungen nachzureichen, in denen die Patientengruppen nach endokriner Vorbehandlung für das fortgeschrittene Stadium aufgeteilt sind. In dieser Aufteilung werden Patientinnen, die während oder \leq 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten, nicht der Fragestellung B1, sondern der Fragestellung A1 zugeordnet. Die Auswertungen des vorliegenden Addendums basieren daher gemäß Auftrag des G-BA auf der folgenden Aufteilung:

- Patientengruppe A1, Addendum A19-45 – postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie für das fortgeschrittene Stadium:
 - Patientinnen, die niemals eine endokrine Therapie erhalten haben und
 - Patientinnen, die eine (neo)adjuvante endokrine Therapie erhalten haben, die mindestens 12 Monate vor Diagnose eines Rezidivs beendet gewesen sein musste und
 - Patientinnen, die während oder < 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten
- Patientengruppe B1, Addendum A19-45 – postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten:
 - Patientinnen, mit Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie, die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für das fortgeschrittene Stadium einen weiteren Progress erlitten und
 - Patientinnen, die mit metastasiertem Brustkrebs erstmals diagnostiziert wurden und die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für dieses Stadium einen Progress erlitten.

Vorgelegte Analysen

Die vom pU vorgelegten Analysen zum neuen Zuschnitt der Patientenpopulationen enthalten abgesehen von den nachfolgend beschriebenen Aspekten Ergebnisse zu allen in der Dossierbewertung betrachteten Endpunkten. Eine detaillierte Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte findet sich in der Dossierbewertung A19-06.

EQ-5D (VAS)

Wie bereits für die Dossierbewertung, liegen auch mit den Auswertungen für die neue Aufteilung der Patientinnen keine verwertbaren Ergebnisse zur Erfassung des Gesundheitszustands mittels der VAS des EQ-5D vor. In der Studie MONALEESA-3 war die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert geplant. Derartige Analysen legt der pU auch mit den neuen Auswertungen nicht vor. Stattdessen finden sich wie im Dossier Responderanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung zu den Responsekriterien ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte. Diese Analysen waren weder präspezifiziert noch ist die Validität der herangezogenen Responsekriterien im Sinne einer Minimal important Difference (MID) gezeigt (siehe A19-06). Die Responderanalysen werden ergänzend in Anhang B dargestellt.

Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

Wie bereits für die Dossierbewertung liegen ebenfalls keine verwertbaren Ergebnisse zur Erfassung von stärkstem Schmerz, Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerz durch den Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) vor. Der pU legt erneut Responderanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung für das Item "stärkster Schmerz" mit einem Responsekriterium ≥ 2 Punkte vor. Diese Auswertung war in der Studie MONALEESA-3 nicht präspezifiziert. Für die Endpunkte stärkster Schmerz, Schmerzintensität sowie

Beeinträchtigung durch Schmerz, die über die Skala BPI-SF erhoben wurden, stellt der pU zudem Analysen als mittlere Änderung gegenüber dem Studienbeginn aus gemischten Modellen mit Messwiederholungen (MMRM) dar. Allerdings fehlt für die vorgelegten Auswertungen eine entsprechende Dokumentation des Vorgehens. Daher lässt sich den Auswertungen nicht entnehmen, ob und ggf. welches der dargestellten Ergebnisse die angemessenen Effektschätzungen enthält.

Modell der Ereigniszeitanalysen

Aus den Unterlagen des pU lässt sich nicht eindeutig entnehmen, welche Stratifizierungsfaktoren in das Modell der Ereigniszeitanalysen eingegangen sind. Für die Studie MONALEESA-3 waren die Stratifizierungsfaktoren Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie die endokrine Vorbehandlung präspezifiziert. Die endokrine Vorbehandlung war in der Dossierbewertung A19-06 bereits durch die Aufteilung der Populationen für die Fragestellungen A1 und B1 abgebildet, so dass dieser Stratifizierungsfaktor für die im Dossier vorgelegten Ereigniszeitanalysen keine Rolle gespielt hat. Gemäß den Angaben des pU erfolgte in den vorliegenden Auswertungen die Stratifizierung entweder nur nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen oder nach beiden Stratifizierungsfaktoren. Dies ist in den nachfolgenden Ergebnistabellen entsprechend gekennzeichnet. Es wird in der vorliegenden Situation jedoch davon ausgegangen, dass dieses Vorgehen ohne Relevanz für die Bewertung ist.

Weitere Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den Endpunkten PFS sowie Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie werden ergänzend in Anhang A dargestellt.

Verzerrungspotenzial

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden wie auch des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials entspricht der Einschätzung in der Dossierbewertung A19-06 für die dort herangezogenen Operationalisierungen der Teilpopulationen A1 und B1. Für die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur Responderanalysen des EQ-5D gilt wie für die Ergebnisse der übrigen patientenberichteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

2.1 Fragestellung A1 – postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie für das fortgeschrittene Stadium

Die Charakterisierung der Studie sowie der Interventionen der Studie MONALEESA-3 findet sich in der Dossierbewertung A19-06. Der pU hat mit seinen nachgereichten Auswertungen keine Patientencharakteristika für die neu zugeschnittene Teilpopulation der Frauen mit initialer endokriner Therapie für das fortgeschrittene Stadium vorgelegt. Ebenfalls fehlen wie schon in der Dossierbewertung Angaben zum Studienverlauf für die Teilpopulationen. Eine Darstellung der Patientencharakteristika für die Gesamtpopulation findet sich in Anhang A (die Teilpopulation A1 umfasst 79 % der Gesamtpopulation). Die Angaben zum Studienverlauf für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 finden sich in Tabelle 12 der Dossierbewertung A19-06.

2.1.1 Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie für das fortgeschrittene Stadium zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen lagen für eine umfassende Darstellung nicht rechtzeitig vor. Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben, schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4) befinden sich in Anhang C des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
MONALEESA-3					
1. Datenschnitt 03.11.2017					
Mortalität					
Gesamtüberleben	375	n. e. 45 (12,0)	200	n. e. 37 (18,5)	0,66 [0,43; 1,02]; 0,061
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^c					
Fatigue	375	22,4 [22,1; n. b.] 106 (28,3)	200	19,5 [17,7; n. b.] 56 (28,0)	0,96 [0,70; 1,34]; 0,829
Übelkeit / Erbrechen	375	n. e. 12 (3,2)	200	n. e. 4 (2,0)	1,35 [0,43; 4,23]; 0,605
Schmerzen	375	n. e. [24,9; n. b.] 67 (17,9)	200	n. e. 29 (14,5)	1,16 [0,75; 1,80]; 0,513
Dyspnoe	375	n. e. 19 (5,1)	200	n. e. 12 (6,0)	0,73 [0,35; 1,52]; 0,398
Schlaflosigkeit	375	n. e. 28 (7,5)	200	n. e. [24,9; n. b.] 12 (6,0)	1,16 [0,59; 2,28]; 0,676
Appetitverlust	375	n. e. 23 (6,1)	200	n. e. 5 (2,5)	2,41 [0,91; 6,33]; 0,066
Obstipation	375	n. e. 18 (4,8)	200	n. e. 6 (3,0)	1,59 [0,63; 4,01]; 0,323
Diarrhö	375	n. e. 7 (1,9)	200	n. e. 0 (0)	– ^d ; 0,065
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten ^e				
Schmerz					
BPI-SF	keine verwertbaren Daten ^f				

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) ^e					
allgemeiner Gesundheitszustand	375	22,4 [22,1; n. b.] 107 (28,5)	200	19,4 [16,6; n. b.] 62 (31,0)	0,87 [0,63; 1,19]; 0,371
körperliche Funktion	375	22,1 [20,4; n. b.] 100 (26,7)	200	n. e. [19,4; n. b.] 47 (23,5)	1,07 [0,75; 1,51]; 0,724
Rollenfunktion	375	n. e. [19,4; n. b.] 106 (28,3)	200	n. e. [22,3; n. b.] 42 (21,0)	1,33 [0,93; 1,91]; 0,116
emotionale Funktion	375	22,3 [22,1; n. b.] 95 (25,3)	200	22,4 [19,4; n. b.] 49 (24,5)	0,96 [0,68; 1,36]; 0,838
kognitive Funktion	375	22,1 [19,4; n. b.] 111 (29,6)	200	22,4 [19,4; n. b.] 51 (25,5)	1,15 [0,83; 1,61]; 0,411
soziale Funktion	375	n. e. [22,4; n. b.] 89 (23,7)	200	22,9 [21,3; n. b.] 36 (18,0)	1,30 [0,88; 1,93]; 0,182
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)		0,3 [0,2; 0,3] 370 (98,9)		0,4 [0,3; 0,5] 192 (96,0)	
SUEs	374	n. e. 103 (27,5)	200	n. e. 34 (17,0)	1,61 [1,09; 2,38]; 0,015
schwere UEs (CTCAE- Grad 3–4)	374	1,9 [1,1; 1,9] 292 (78,1)	200	n. e. [20,2; n. b.] 60 (30,0)	4,49 [3,39; 5,95]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^h	374	n. e. [26,0; n. b.] 57 (15,2)	200	n. e. 13 (6,5)	2,33 [1,27; 4,26]; 0,005
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3–4)	374	15,7 [9,3; n. b.] 171 (45,7)	200	n. e. 3 (1,5)	40,72 [13,00; 127,56]; < 0,001
darin enthalten: Neutropenien (PT, CTCAE-Grad 3-4)	374	19,3 [11,2; n. b.] 164 (43,9)	200	n. e. 0 (0)	– ^d ; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (Fortsetzung)

<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Endpunkt: Gesamtüberleben) bzw. stratifiziert nach den Randomisierungsstrata Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie endokrine Vorbehandlung (alle patientenberichteten Endpunkte und alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen)</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Endpunkt: Gesamtüberleben) bzw. stratifiziert nach den Randomisierungsstrata Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie endokrine Vorbehandlung (alle patientenberichteten Endpunkte und alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen)</p> <p>c: eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>d: Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>e: Eine ergänzende Darstellung der Responderanalysen zu den Responsekriterien Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie Verschlechterung um ≥ 10 Punkte findet sich in Tabelle 5 in Anhang A</p> <p>f: keine Angaben zur Effektschätzung</p> <p>g: eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>h: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied in der Studie MONALEESA-3

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 (siehe Anhang A der Dossierbewertung A19-06). Aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den hier vorliegenden 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 (ähnliche Datensituation wie in A19-06). Daher wird in Fragestellung A1 in dieser Datenkonstellation für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Vorteil für Ribociclib abgeleitet.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)

Für die Endpunkt SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib.

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

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

Sonstige Endpunkte

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

2.1.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für Fragestellung A1 liegen keine Daten zu Subgruppen der neu zugeschnittenen Teilpopulation vor.

2.1.2 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

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:
 - SUEs und Abbruch wegen UE
 - 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.

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

2.2 Fragestellung B1 – postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhielten

Die Charakterisierung der Studie sowie der Interventionen der Studie MONALEESA-3 findet sich in der Dossierbewertung A19-06. Der pU hat mit seinen Auswertungen keine Patientencharakteristika für die neu zugeschnittene Teilpopulation der postmenopausalen

Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten, vorgelegt. Ebenfalls fehlen wie schon in der Dossierbewertung Angaben zum Studienverlauf für die Teilpopulationen.

2.2.1 Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten, zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen lagen für eine umfassende Darstellung nicht rechtzeitig vor. Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben, schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4) befinden sich in Anhang C des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
MONALEESA-3					
1. Datenschnitt 03.11.2017					
Mortalität					
Gesamtüberleben	99	n. e. 24 (24,2)	38	n. e. [19,8; n. b.] 12 (31,6)	0,60 [0,30; 1,23]; 0,166
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^c					
Fatigue	99	n. e. [14,8; n. b.] 27 (27,3)	38	n. e. [7,4; n. b.] 8 (21,1)	0,95 [0,43; 2,13]; 0,898
Übelkeit / Erbrechen	99	n. e. 1 (1,0)	38	n. e. 2 (5,3)	0,20 [0,02; 2,26]; 0,148
Schmerzen	99	23,1 [22,0; n. b.] 20 (20,2)	38	16,7 [11,1; n. b.] 9 (23,7)	0,62 [0,28; 1,39]; 0,243
Dyspnoe	99	n. e. 3 (3,0)	38	22,1 [14,8; n. b.] 3 (7,9)	0,35 [0,07; 1,76]; 0,181
Schlaflosigkeit	99	n. e. 8 (8,1)	38	n. e. 5 (13,2)	0,54 [0,17; 1,69]; 0,283
Appetitverlust	99	n. e. 2 (2,0)	38	n. e. 0 (0)	– ^d ; 0,388
Obstipation	99	n. e. 3 (3,0)	38	n. e. 2 (5,3)	0,50 [0,08; 3,06]; 0,445
Diarrhö	99	n. e. 0 (0)	38	n. e. 0 (0)	–
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten ^e				
Schmerz					
BPI-SF	keine verwertbaren Daten ^f				

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) ^e					
allgemeiner Gesundheitszustand	99	n. e. [16,6; n. b.] 24 (24,2)	38	16,7 [11,8; n. b.] 12 (31,6)	0,58 [0,28; 1,20]; 0,142
körperliche Funktion	99	24,9 [16,6; n. b.] 26 (26,3)	38	14,8 [9,3; n. b.] 13 (34,2)	0,52 [0,26; 1,04]; 0,058
Rollenfunktion	99	23,1 [16,5; n. b.] 26 (26,3)	38	16,7 [14,9; n. b.] 10 (26,3)	0,75 [0,35; 1,60]; 0,466
emotionale Funktion	99	23,1 [17,4; n. b.] 24 (24,2)	38	19,5 [9,2; 22,6] 12 (31,6)	0,61 [0,30; 1,24]; 0,166
kognitive Funktion	99	22,0 [14,8; 23,1] 32 (32,3)	38	n. e. [14,8; n. b.] 6 (15,8)	1,42 [0,58; 3,51]; 0,449
soziale Funktion	99	24,9 [19,7; n. b.] 24 (24,2)	38	14,9 [11,2; n. b.] 12 (31,6)	0,51 [0,25; 1,06]; 0,070
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	99	0,3 [0,1; 0,4] 99 (100)	38	0,5 [0,1; 1,0] 36 (94,7)	–
SUEs	99	n. e. [15,5; n. b.] 32 (32,3)	38	n. e. 6 (15,8)	1,94 [0,80; 4,69]; 0,137
schwere UEs (CTCAE- Grad 3–4)	99	1,8 [1,0; 3,8] 79 (79,8)	38	n. e. [9,6; n. b.] 11 (28,9)	3,69 [1,95; 7,01]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^h	99	n. e. 24 (24,2)	38	n. e. 2 (5,3)	4,58 [1,08; 19,48]; 0,024
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)	99	15,7 [7,4; n. b.] 44 (44,4)	38	n. e. 2 (5,3)	10,31 [2,49; 42,69] < 0,001
darin enthalten: Neutropenien (CTCAE- Grad 3-4)	99	n. e. [15,7; n. b.] 36 (36,4)	38	n. e. 0 (0)	_d < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (Fortsetzung)

<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Endpunkt: Gesamtüberleben) bzw. stratifiziert nach den Randomisierungsstrata Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie endokrine Vorbehandlung (alle patientenberichteten Endpunkte und alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen)</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Endpunkt: Gesamtüberleben) bzw. stratifiziert nach den Randomisierungsstrata Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie endokrine Vorbehandlung (alle patientenberichteten Endpunkte und alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen)</p> <p>c: eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>d: Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>e: Eine ergänzende Darstellung der Responderanalysen zu den Responsekriterien Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie Verschlechterung um ≥ 10 Punkte findet sich in Tabelle 6 in Anhang A</p> <p>f: keine Angaben zur Effektschätzung</p> <p>g: eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>h: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; 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; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied in der Studie MONALEESA-3

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 (siehe Anhang A der Dossierbewertung A19-06). Die Teilpopulation B1 umfasst zwar nur 19 % der Studienpopulation. Dennoch ist es aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den hier vorliegenden Teilpopulationen A1 und B1 sowie der Gesamtpopulation und auch weiteren Aufteilungen der Studienpopulation der Studie MONALEESA-3 (siehe auch A19-06) 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

Abbruch wegen UEs

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

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

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

Sonstige Endpunkte

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

2.2.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für Fragestellung B1 liegen keine Daten zu Subgruppen der neu zugeschnittenen Teilpopulation vor.

2.2.2 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

- Vorteil bei Mortalität (Gesamtüberleben)
- Nachteile bei UE-Endpunkten:
 - Abbruch wegen UEs
 - 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.

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

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ribociclib aus der Dossierbewertung A19-06 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ribociclib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-06 und des vorliegenden Addendums.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^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"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt^c
A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	<p>eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^d oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt^e
B2: prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	<p>eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Fulvestrant:</i> Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

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

- a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
- c: Aus den Ergebnissen der Studie MONALEESA-3 resultiert auch für die neu zugeschnittene Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit initialer endokriner Therapie für das fortgeschrittene Stadium in der Gesamtschau weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant.
- 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.
- e: Aus den Ergebnissen der Studie MONALEESA-3 resultiert auch für die neu zugeschnittene Teilpopulation der postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten in der Gesamtschau weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant.
- G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-06 [online]. 11.04.2019 [Zugriff: 24.04.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 752). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-06_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Ribociclib; stenographisches Wortprotokoll [online]. 27.05.2019 [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-430/2019-05-27_Wortprotokoll_Ribociclib_D-430.pdf.
3. Novartis. Ribociclib (Kisqali): zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung zur Studie MONALEESA-3 [unveröffentlicht]. 2019.

Anhang A – Patientencharakteristika der Studie MONALEESA-3 (Gesamtpopulation)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

Studie Charakteristika Kategorie	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
MONALEESA-3	N ^a = 484	N ^a = 242
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	63 (11)
Region, n (%)		
Asien		
Europa und Australien	347 (71,7)	173 (71,5)
Nordamerika	69 (14,3)	43 (17,8)
Asien	40 (8,3)	16 (6,6)
Lateinamerika	6 (1,2)	3 (1,2)
Andere	22 (4,5)	7 (2,9)
ECOG-PS, n (%)		
0	310 (64,0)	158 (65,3)
1	173 (35,7)	83 (34,3)
fehlend	1 (0,2)	1 (0,4)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
II	2 (0,4)	0 (0)
III	4 (0,8)	2 (0,8)
IV	478 (98,8)	239 (98,8)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
de novo	97 (20,0)	42 (17,4)
non de novo	387 (80,0)	199 (82,2)
≤ 12 Monate	22 (4,5)	9 (3,7)
> 12 Monate	365 (75,4)	190 (78,5)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)
medikamentöse Vorbehandlung, n (%)		
ja	375 (77,5)	193 (79,8)
nein	109 (22,5)	48 (19,8)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Charakteristika		
Kategorie		
MONALEESA-3	N ^a = 484	N ^a = 242
Art der letzten Behandlung, n (%)		
Chemotherapie	14 (2,9)	14 (5,8)
endokrine Therapie	206 (42,6)	100 (41,3)
Zielgerichtete Therapien	3 (0,6)	1 (0,4)
Radiotherapie	133 (27,5)	74 (30,6)
Operation (nicht Biopsie)	65 (13,4)	37 (15,3)
andere	4 (0,8)	1 (0,4)
Setting der letzten Behandlung, n (%) ^b		
adjuvant	200 (41,3)	111 (45,9)
neoadjuvant	3 (0,6)	4 (1,7)
therapeutisch	82 (16,9)	34 (14,0)
palliativ	66 (13,6)	32 (13,2)
nicht zutreffend	65 (13,4)	37 (15,3)
Lokalisation der Metastasen, n (%) ^b		
Knochen	367 (75,8)	180 (74,4)
nur Knochen	103 (21,3)	51 (21,1)
viszeral	293 (60,5)	146 (60,3)
Lunge oder Leber	242 (50,0)	121 (50,0)
Lunge	146 (30,2)	72 (29,8)
Leber	134 (27,7)	63 (26,0)
ZNS	6 (1,2)	2 (0,8)
andere	102 (21,1)	51 (21,1)
Lymphknoten	199 (41,1)	115 (47,5)
Weichgewebe	23 (4,8)	14 (5,8)
Haut	20 (4,1)	8 (3,3)
Brust	4 (0,8)	1 (0,4)
keine	2 (0,4)	0 (0)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)
Therapieabbruch ^c , n (%)	279 (57,6)	165 (68,2)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Mehrfachnennung möglich		
c: Abbruch der gesamten Studienmedikation		
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Anhang B – Ergänzende Ergebnisse zum PFS, Zeit bis zur 1. Chemotherapie und dem Gesundheitszustand der Studie MONALEESA-3

B.1 – Fragestellung A1

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
MONALEESA-3					
1. Datenschnitt 03.11.2017					
Morbidität					
PFS ^c	375	20,6 [18,0; n. b.] 160 (42,7)	200	12,9 [11,0; n. b.] 124 (62,0)	0,61 [0,48; 0,77]; < 0,001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ^d	375	n. e. 112 (29,9 ^e)	200	26,6 [21,6; 26,6] 82 (41,e ^d)	0,71 [0,54; 0,95]; 0,020
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^f	375	22,2 [22,1; 25,8] 113 (30,1)	200	19,7 [19,4; n. b.] 58 (29,0)	0,98 [0,71; 1,35]; 0,901
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^f	375	22,2 [22,1; 25,8] 105 (28,0)	200	19,7 [19,4; n. b.] 56 (28,0)	0,93 [0,67; 1,29]; 0,666
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Endpunkt: PFS) bzw. stratifiziert nach den Randomisierungsstrata Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie endokrine Vorbehandlung (Zeit bis zur 1. Chemotherapie, EQ-5D VAS)</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Endpunkt: PFS) bzw. stratifiziert nach den Randomisierungsstrata Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie endokrine Vorbehandlung (Zeit bis zur 1. Chemotherapie, EQ-5D VAS)</p> <p>c: definiert als Zeit bis zur ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST-Kriterien [Version 1.1]) oder Tod</p> <p>d: definiert als Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Eine Verminderung des Scores um ≥ 7 beziehungsweise um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; 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; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

B.2 – Fragestellung B1

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
MONALEESA-3					
1. Datenschnitt 03.11.2017					
Morbidität					
PFS ^c	99	18,8 [12,5; n. b.] 47 (47,5)	38	11,4 [3,6, 16,3] 26 (68,4)	0,52 [0,32; 0,86]; 0,009
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ^d	99	n. e. [16,2; n. b.] 42 (42,4 ^e)	38	16,6 [7,7; n. b.] 18 (47,4 ^e)	0,76 [0,43; 1,33]; 0,330
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^f	99	19,0 [14,8; n. b.] 32 (32,3)	38	16,7 [9,3; n. b.] 11 (28,9)	0,92 [0,46; 1,86]; 0,825
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^f	99	n. e. [14,8; n. b.] 30 (30,3)	38	16,7 [9,3; n. b.] 11 (28,9)	0,83 [0,41; 1,69] 0,614
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Endpunkt: PFS) bzw. stratifiziert nach den Randomisierungsstrata Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie endokrine Vorbehandlung (Zeit bis zur 1. Chemotherapie, EQ-5D VAS)					
b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (Endpunkt: PFS) bzw. stratifiziert nach den Randomisierungsstrata Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie endokrine Vorbehandlung (Zeit bis zur 1. Chemotherapie, EQ-5D VAS)					
c: definiert als Zeit bis zur ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST-Kriterien [Version 1.1]) oder Tod					
d: definiert als Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod					
e: eigene Berechnung					
f: Eine Verminderung des Scores um ≥ 7 beziehungsweise um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.					
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; 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; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Anhang C – Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben, schwere UE (CTCAE Grad 3-4) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)

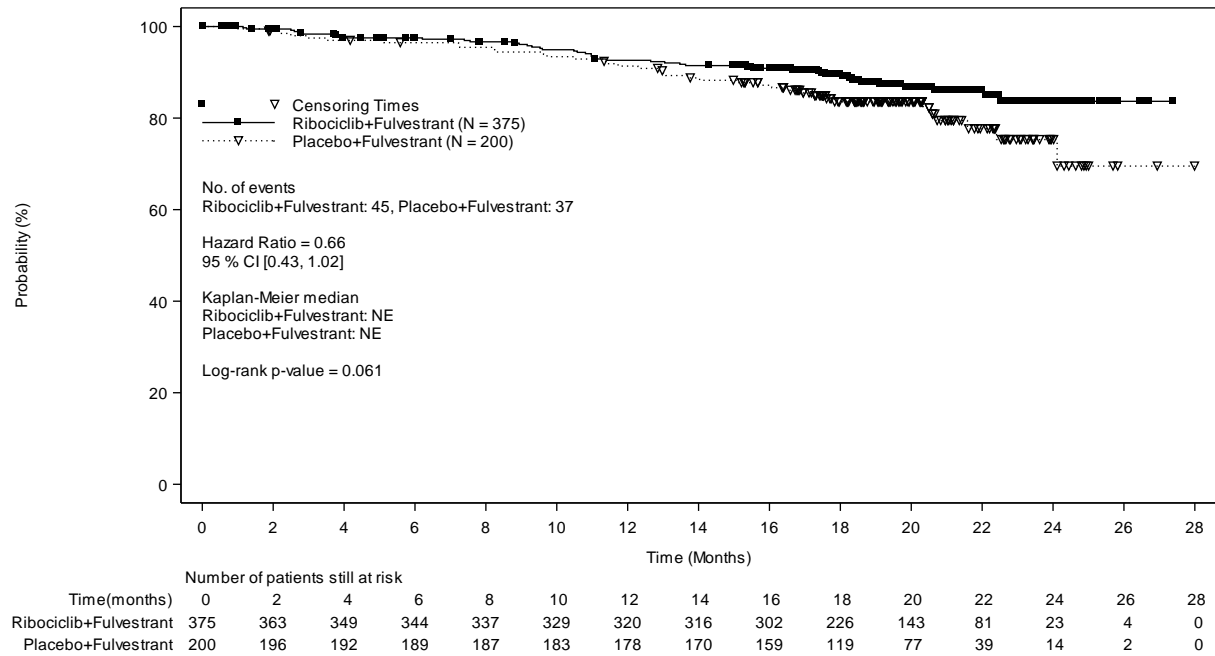


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation A1)

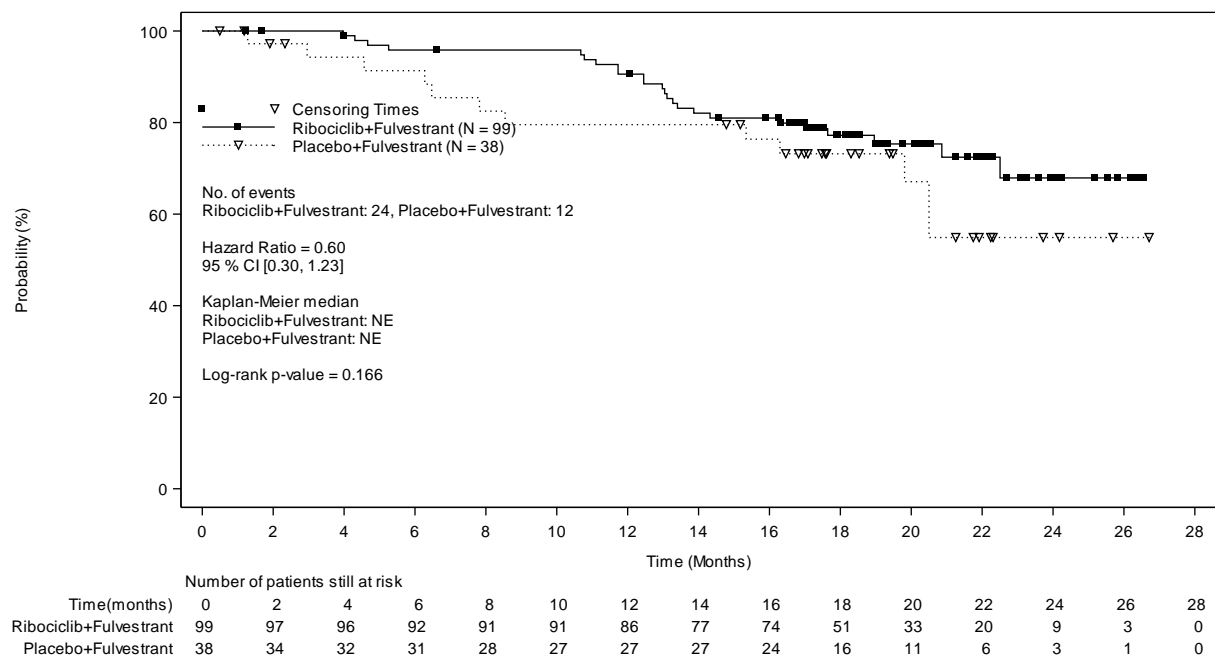


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation B1)

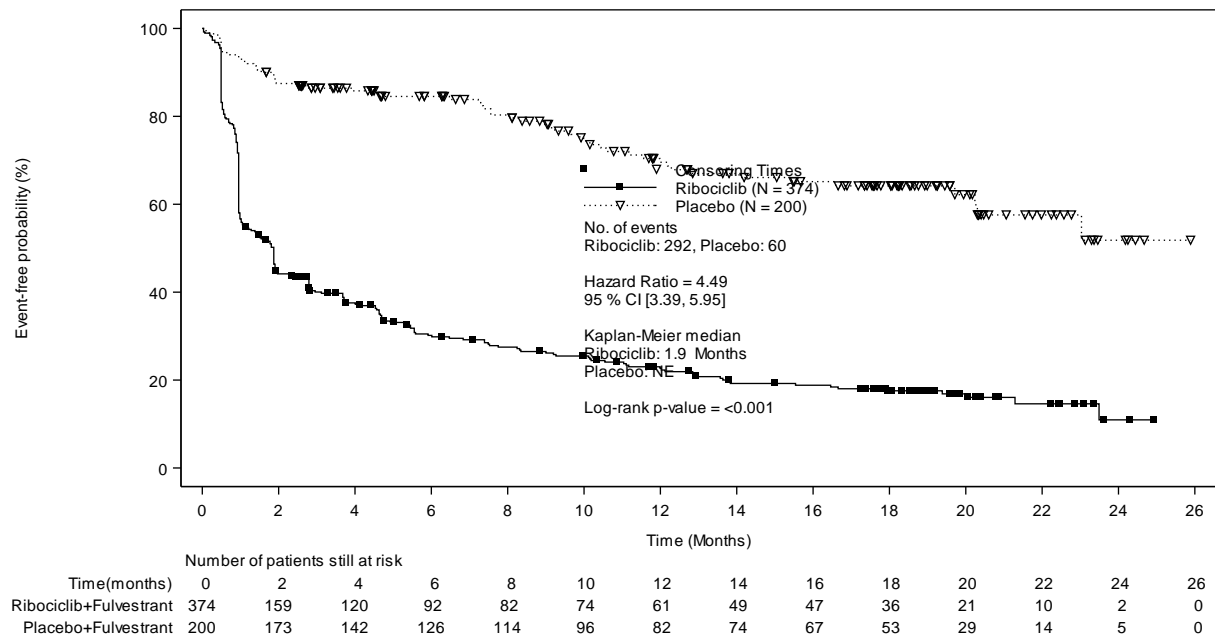


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4), Teilpopulation A1

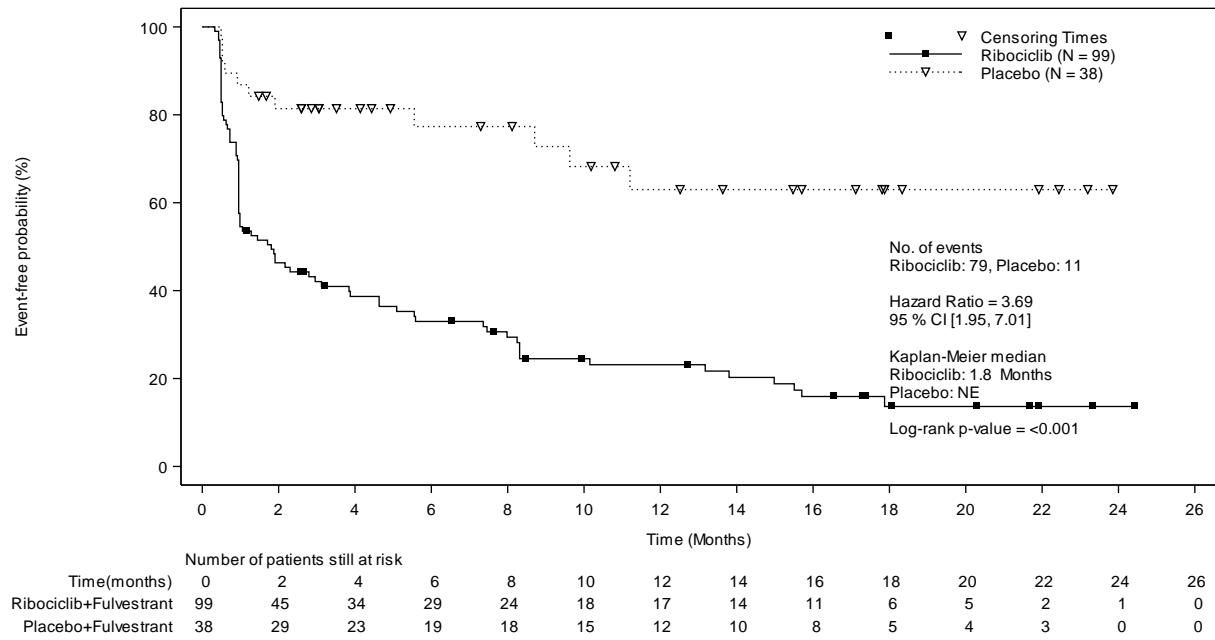


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4), Teilpopulation B1

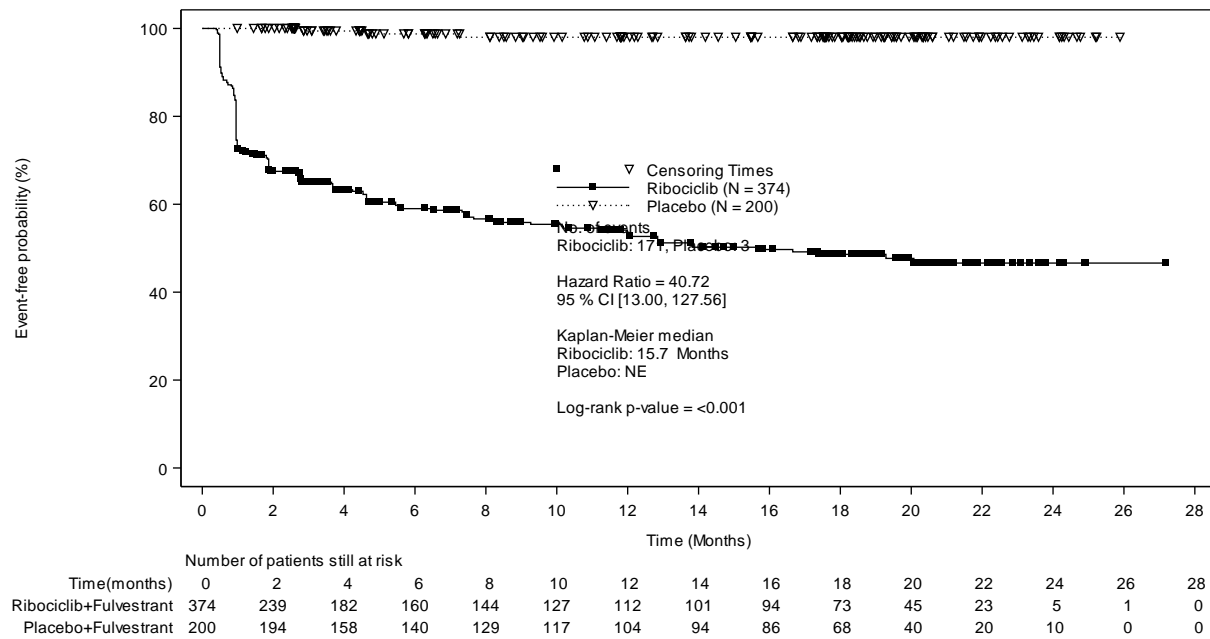


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4), Teilpopulation A1

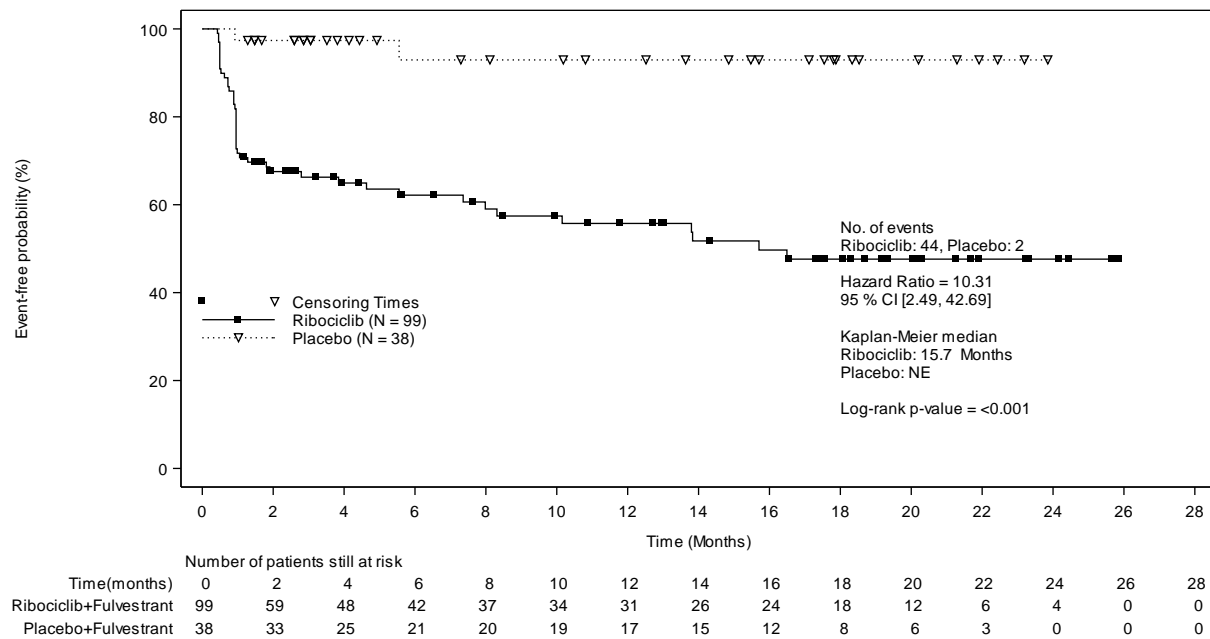


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4), Teilpopulation B1