

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.03.2020 übermittelt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 05.09.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Im Rahmen dieses Verfahrens wurde der Beschluss des G-BA bis zum 01.03.2020 befristet.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit 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.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet 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>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***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.

Die Studie MONALEESA-2 ist bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt, der pU legt mit dem aktuellen Dossier Daten zu einem weiteren Datenschnitt vor.

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 Behandlung in den Therapiearmen entspricht weitgehend den Fachinformationen von Ribociclib und Letrozol.

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.

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

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse***

Für die Studie MONALEESA-2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs gemäß Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad 3–4, Neutropenie (CTCAE-Grad 3–4) und die weiteren spezifischen UEs besteht aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben regelhaft maximal ein Hinweis, für alle weiteren Endpunkte können regelhaft maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird jedoch

aufgrund der Größe des beobachteten Effektes die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft.

### ***Mortalität – Gesamtüberleben***

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

### ***Morbidität – Symptomatik, erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23***

#### *Dyspnoe*

Für die Symptomskala Dyspnoe zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Dyspnoe bei Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ribociclib + Letrozol. Für Patientinnen  $< 65$  Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Alle anderen Symptomskalen*

Bei allen anderen Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome sowie Armsymptome) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität – Gesundheitszustand***

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23***

#### *Zukunftsperspektive*

Für die Funktionsskala Zukunftsperspektive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

### *Alle anderen Skalen*

Für alle anderen Funktionsskalen sowie die Skala globaler Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen – SUEs*

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

### *Nebenwirkungen – Abbruch wegen UEs*

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

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

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des beobachteten Effektes ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

### *Nebenwirkungen – spezifische UEs*

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

Für die spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) sowie Untersuchungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

*Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen; UEs: Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Bei den spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie den spezifischen UEs (unabhängig vom Schweregrad) Augenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für 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 in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte von Ribociclib in Kombination mit Letrozol. Die Vorteile ergeben sich in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) und bei der Funktionsskala Zukunftsperspektive der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, dabei insbesondere in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie für die Subgruppe der Patientinnen  $\geq 65$  Jahre in der Symptomskala Dyspnoe der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>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.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie MONALEESA-2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).</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.