

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 Fulvestrant 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 14.01.2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 04.07.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2020 aus.

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 Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen A1 und B1 (Benennung gemäß Erstbewertung A19-06 und dem zugehörigen Addendum A19-45).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^c 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
<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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>		

Der pU folgt für beide Fragestellungen 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 zum Zusatznutzen

Studienpool

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wird die Studie MONALEESA-3 identifiziert. In diese RCT wurden sowohl Frauen eingeschlossen, die die erste endokrine Therapie (für das fortgeschrittene Stadium) erhalten sollten (Fragestellung A1) als auch Frauen, die zuvor bereits eine endokrine Therapie (für das fortgeschrittene Stadium) erhalten hatten (Fragestellung B1).

Die Relevanz der Studie MONALEESA-3 für die beiden Fragestellungen A1 und B1 wird im Folgenden beschrieben. Die Studie MONALEESA-3 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.

Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

Relevante Teilpopulation und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens in Fragestellung A1 ist aus der Studie MONALEESA-3 die Teilpopulation der Patientinnen mit initialer endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium relevant (Teilpopulation A1). Die relevante Teilpopulation umfasst 374 Patientinnen im Ribociclib + Fulvestrant-Arm und 198 Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm. Alle anderen Studienteilnehmerinnen bilden eine weitere Teilpopulation, die in Fragestellung B1 betrachtet wird (Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben).

Die Studie MONALEESA-3 ist eine RCT, in der eine Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 727 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. Alle Frauen in der Studie befanden sich in der Postmenopause.

Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder Abbruch der Therapie aus anderen Gründen. 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.

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) ist niedrig. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist nur für den Endpunkt Gesamtüberleben niedrig. Für alle patientenberichteten Endpunkte, die schwerwiegende UEs (SUEs) und schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3–4) sowie die 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 zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Morbidität – Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Für keine der 8 Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (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 ist damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS

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

Morbidität – Schmerz, erhoben mittels BPI-SF

Für den Endpunkt Schmerz erhoben über den Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Es zeigt sich für den globalen Gesundheitszustand und die 5 Funktionsskalen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt und für schwere UEs aufgrund der Größe des beobachteten Effektes ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen – Spezifische UEs

Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) 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 + Fulvestrant. Aufgrund der Größe der jeweiligen beobachteten Effekte ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

UEs: Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei den spezifischen UEs Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergeben sich für diese Endpunkte jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

Relevante Teilpopulation und Studiencharakteristika

Für Fragestellung B1 ist aus der Studie MONALEESA-3 die Teilpopulation der Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten, relevant (Teilpopulation B1). Die relevante Teilpopulation umfasst 100 Patientinnen im Ribociclib + Fulvestrant-Arm und 39 Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm. Dies entspricht insgesamt 19 % der gesamten Studienpopulation.

Fulvestrant, welches in der Studie MONALEESA-3 als Vergleichsintervention gegeben wurde, ist nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung zugelassen. Diese Voraussetzung war nicht für alle in die Studie MONALEESA-3 eingeschlossenen Patientinnen erfüllt. Damit stellt Fulvestrant für diese Patientinnen der

Teilpopulation B1 keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der G-BA sieht allerdings für Fragestellung B1 einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigt, Fulvestrant, das in der Studie MONALEESA-3 auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern angewandt wird, als Vergleich zu berücksichtigen. Damit sind die Ergebnisse der gesamten Teilpopulation B1 zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant (im Folgenden als Komparator bezeichnet) relevant.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

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

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 in der hier betrachteten Teilpopulation B1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Es ergibt sich jedoch für diesen Endpunkt eine besondere Datenkonstellation, die bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens für die Teilpopulation B1 berücksichtigt wird.

Morbidität – Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Es zeigt sich in keiner der 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 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 ist damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Schmerz, erhoben mit dem BPI-SF

Für den Endpunkt Schmerz erhoben über den BPI-SF liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Globaler Gesundheitszustand, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion

Für den globalen Gesundheitszustand und die 4 Funktionsskalen kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Emotionale Funktion

Für die Symptomskala emotionale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für die emotionale Funktion bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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 + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Abbruch wegen UEs

Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen – Spezifische UEs

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

Für die spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (darin enthalten: Neutropenien) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Aufgrund der Größe der jeweiligen

beobachteten Effekte ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

UEs: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei dem spezifischen UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

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 Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A1 (initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt mit beträchtlichem Ausmaß beim Endpunkt Gesamtüberleben, dem eine Reihe von schwerwiegenden sowie schweren Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) mit überwiegend beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß gegenüberstehen.

Die Nebenwirkungen zeigen sich dabei in der hier vorliegenden Teilpopulation A1 insbesondere auch in allen übergeordneten UE-Endpunkten (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4] und Abbruch wegen UEs). Bei den schweren Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) handelt es sich im Wesentlichen um schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, darunter hauptsächlich Neutropenien.

Die negativen Effekte stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in initialer endokriner Therapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt mit erheblichem Ausmaß für die Funktionsskala emotionale Funktion in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, dies jedoch nur für Patientinnen ab einem Alter von 65 Jahren. Demgegenüber stehen größtenteils schwere Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3–4) mit beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß, und dies für Patientinnen ab und unter 65 Jahren.

Bei alleiniger Betrachtung der Ergebnisse der Teilpopulation würde sich hieraus in der Abwägung zunächst ein geringerer Nutzen von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant ergeben. Allerdings werden in der hier vorliegenden spezifischen Datenkonstellation zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant. Dabei sind zum vorliegenden Datenschnitt 78 % der für die finale Analyse geplanten Todesfälle erreicht (275 von 351). Die Teilpopulation B1 umfasst lediglich 19 % der Studienpopulation. Es besteht allerdings eine Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den hier vorliegenden Teilpopulationen A1 und B1 sowie der Gesamtpopulation. Eine ähnliche Situation zeigte sich bereits zu dem früheren Datenschnitt der Erstbewertung, damals basierend auf einer deutlich geringeren Anzahl von Todesfällen. In der vorliegenden Datenkonstellation wird daher trotz der deutlichen negativen Effekte in der Gesamtabwägung kein geringerer Nutzen abgeleitet.

Zusammenfassend gibt es deshalb für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber dem Komparator Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b		
A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^d
B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^c 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 steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist 	Zusatznutzen nicht belegt ^d
<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. Die Studie MONALEESA-3 enthält ausschließlich Daten zum Vergleich gegenüber Fulvestrant. Zudem waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 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</p>		

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