



## Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ribociclib

Vom 16. März 2018

#### Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekosten .....	15
4.	Verfahrensablauf .....	16
5.	Beschluss .....	18
6.	Anhang .....	26
6.1	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger .....	26
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>33</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	33
2.	Bewertungsentscheidung .....	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	33
2.2	Nutzenbewertung .....	33
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	33
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	33
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33
2.2.4	Therapiekosten .....	33
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>34</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	42
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	42
5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH .....	124

5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. ....	131
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	158
5.5	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	172
5.6	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	182
5.7	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) .....	188
5.8	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. 204	
5.9	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....	214
5.10	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	224
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>241</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	241
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	267

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ribociclib in Deutschland ist der 15. September 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 4. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung sowie des European Public Assessment Reports (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ribociclib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2. 1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ribociclib (Kisqali®) gemäß Fachinformation**

Kisqali® wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie angewendet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie ist:

- Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Ribociclib Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Anastrozol, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Palbociclib, Tamoxifen und Toremifen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2-positive Mammakarzinome.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich die operative Resektion und/oder Strahlentherapie in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant seit Juli 2017 eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane Reviews<sup>2</sup> und der darin umfassten Studie FIRST<sup>3</sup> wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar. Fulvestrant wird deshalb ebenfalls als zweckmäßige Therapieoption für das vorliegende Anwendungsgebiet angesehen.

Bei Krankheitsprogression wird von Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

---

<sup>2</sup> Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3; 1:CD011093.

<sup>3</sup> Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ribociclib wie folgt bewertet:

Für postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Letrozol als initiale endokrin-basierte Therapie gegenüber einer Letrozol-Monotherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ribociclib die Ergebnisse der doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2 vorgelegt, in der Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Placebo in Kombination Letrozol direkt verglichen wird.

In die Zulassungsstudie MONALEESA-2 wurden 668 postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS<sup>4</sup> < 2 aufweisen und durften zuvor keine systemische Krebstherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Endokrin-basierte Therapien im adjuvanten Setting waren erlaubt.

Insgesamt wurden 668 Patientinnen in die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja versus nein).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Nur das Gesamtüberleben wird bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für andere Endpunkte sind systematisch verkürzt, da diese lediglich bis zur Progression (für unerwünschte Ereignisse zuzüglich 30 Tage nach Ende der Behandlung) erfasst wurden.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Tod oder dem Abbruch aus anderem Grund. Nach dem Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgebehandlung beginnen. Ein Behandlungswechsel auf Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer war nicht erlaubt.

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

- Datenschnitt (29. Januar 2016): geplante Interimsanalyse für das progressionsfreie Überleben, erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben
- Datenschnitt (2. Januar 2017): geplante zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Zu diesem Datenschnitt liegt darüber hinaus ein Addendum mit Datenschnitt zum 4. Januar 2017 vor, in welchem Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen berichtet wurden.

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

---

<sup>4</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum letzten Zeitpunkt an dem die Patientin nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studie MONALEESA-2.

Die geplante Anzahl der Studienteilnehmer wurde mit einer Protokolländerung im November 2014 von 500 auf 650 erhöht, um valide Daten zum Gesamtüberleben erfassen zu können.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie MONALEESA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,75 [0,52; 1,08];  $p = 0,118$ ).

Das mediane Überleben wurde aufgrund der relativ geringen Anzahl an Ereignissen (116 Todesfälle) noch nicht erreicht, die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht aus.

Weitere Analysen zum Gesamtüberleben sind nach 300 und 400 Todesfällen geplant.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der präspezifizierten Subgruppe „Patienten ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“ sind nicht valide und werden deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Es liegt kein Beleg für eine Effektmodifikation durch dieses Stratifizierungsmerkmal vor und der statistisch signifikante Unterschied basiert auf lediglich 16 versus 26 Todesfällen.

Fazit: Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren noch unreifen Daten kein Zusatznutzen durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Eine klinische Verschlechterung ohne objektive radiologische Evidenz wurde nicht als dokumentierte Krankheitsprogression gewertet. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensurierung bei Einleitung einer Folgetherapie. Das PFS wurde in der Studie MONALEESA-2 als primärer Endpunkt erhoben.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR: 0,57 [0,46; 0,70];  $p < 0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben war unter Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der Monotherapie mit Letrozol um 9,3 Monate verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden

Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

#### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Die Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war post-hoc definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Chemotherapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Die Therapielinien wurden auf Basis des medizinischen Reviews bestimmt.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Für die Studie MONALEESA-2 ergeben sich allerdings hinsichtlich der Aussagekraft und Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt deutliche Unsicherheiten:

Auf Basis des Datenschnittes vom 2. Januar 2017 lässt sich feststellen, dass bei 33,7% der Patientinnen nach dem Behandlungsende im Rahmen der Studie MONALEESA-2 eine erste nachfolgende Chemotherapie initiiert wurde. Ein direkter Wechsel auf eine Chemotherapie fand bei 26,6% der Studienteilnehmer statt (22,8% im Interventionsarm versus 30,4% im Kontrollarm). Die meisten Patientinnen führten nach dem Progress die Behandlung leitlinienkonform mit einer weiteren endokrinen Monotherapie fort.

Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für beziehungsweise gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Zum Beispiel können die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere hämatotoxische und hepatotoxische Effekte) potenziell einen Einfluss darauf



gehabt haben, dass im Ribociclib-Arm nachfolgende Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm.

Weiterhin ist vor dem Hintergrund der vorliegenden Datenunreife unklar, inwieweit Ribociclib die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten verzögern kann, die nach einem Versagen der initialen endokrin-basierten Therapie für weitere endokrine Therapien infrage kommen.

Mögliche Vorteile von Ribociclib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

#### *Krankheitssymptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst und über die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung operationalisiert.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der jeweiligen Symptomskalen war im Dossier als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte definiert. Eine Verschlechterung wurde nur dann als dauerhaft und damit als Ereignis bewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten Messung vorlag. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Die Fragebögen wurden zu Behandlungsbeginn erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Wochen im Anschluss bis zum Progress oder Behandlungsabbruch.

In keiner Symptomskala zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Gesundheitszustand*

In der Studie MONALEESA-2 wurden mit der visuellen Analogskala des EQ-5D Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben. Es lagen Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 7 und 10 vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich sowohl bei einer MID von 7 als auch bei einer MID von 10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit: Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren Daten kein Zusatznutzen durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst und über die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung operationalisiert.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskalen war im Dossier als Verringerung des Scores um mindestens 10 Punkte definiert. Eine Verschlechterung wurde nur dann als dauerhaft und damit als Ereignis bewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten Messung vorlag. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Die Fragebögen wurden zu Behandlungsbeginn erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Wochen im Anschluss bis zum Progress oder Behandlungsabbruch.

In keiner Funktionsskala zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit: Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis der verfügbaren Daten kein Zusatznutzen durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol.

## **Nebenwirkungen**

Die Patientinnen in der Studie MONALEESA-2 wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Ausgewertet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Abweichend dazu wurde für den Endpunkt Abbruch wegen UE das auf dem Anteil der Patientinnen mit Ereignis basierende relative Risiko für die Bewertung herangezogen.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol (HR: 1,65 [1,17; 2,34];  $p = 0,004$ ).

### *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)*

Für schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu einer Monotherapie mit Letrozol (HR: 4,21 [3,40; 5,21];  $p < 0,001$ ). Schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 traten unter Ribociclib plus Letrozol deutlich früher und in höherer Zahl auf (86,2% versus 37,3%), als im Kontrollarm. Myelosuppression (Neutropenie und/oder Leukopenie) sowie Leberenzym-erhöhungen (Alaninaminotransferase und/oder Aspartataminotransferase) waren dabei, bezogen auf die Häufigkeit, von besonderer Relevanz.

### *Abbruch wegen UE*

Für die Studie MONALEESA-2 liegen Daten zum Abbruch wegen UE vor, die sowohl den Abbruch von Ribociclib beziehungsweise Placebo unter Weiterführung der Behandlung mit Letrozol als auch den Abbruch der gesamten Studienmedikation beinhalten. Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol (RR: 4,26 [2,37; 7,63];  $p < 0,001$ ). Im Interventionsarm brachen 16,8% der Patientinnen, im Kontrollarm 3,9% der Patientinnen die komplette oder einen Teil der Studienmedikation ab. Grund für einen Therapieabbruch wegen UE im Ribociclib-Arm waren hauptsächlich Leberenzym-erhöhungen.

### *Spezifische UE*

Die Auswahl der spezifischen UE, schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) und SUE erfolgt auf Basis von Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene. Spezifische UE wurden anhand der in der Studie MONALEESA-2 aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

Insbesondere für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE) und die SOC Untersuchungen (schwere UE) ergeben sich entscheidende Nachteile für die Kombination aus Ribociclib und Letrozol gegenüber einer Letrozol-Monotherapie (HR: 26,89 [13,76; 52,56];  $p < 0,001$  und HR: 5,47 [3,61; 8,29];  $p < 0,001$ ).

Die Betrachtung der spezifischen UE auf SOC-Ebene bestätigt die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4).

Fazit: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich auf Basis der verfügbaren Daten eine Vielzahl bedeutsamer Nachteile durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol feststellen. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen liegt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es wird jedoch aufgrund der deutlichen Effekte und der Tatsache, dass die Ereignisse früh im Beobachtungszeitraum auftraten, nicht davon ausgegangen, dass mögliche informative Zensierungen den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher wird für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib ist qualitativ mit dem Nebenwirkungsprofil einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar, insbesondere bezüglich der Myelosuppression, und unterscheidet sich deutlich vom Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol liegen aus der Studie MONALEESA-2 Ergebnisse im Vergleich zu Letrozol für die Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Letrozol auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus.

Aufgrund der beschriebenen deutlichen Unsicherheiten bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden diese nicht als valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ribociclib in Kombination mit Letrozol und einer Letrozol-Monotherapie. Da in die entsprechenden Analysen jedoch nur Daten bis zum Behandlungsende eingingen und somit potenzielle Auswirkungen der Progression nicht erfasst wurden, wird deren Aussagekraft als limitiert angesehen.

Bei Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Abbruch wegen UE bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol festzustellen, insbesondere hinsichtlich der unter Ribociclib beobachteten ausgeprägten Myelosuppression und Lebertoxizität. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib

unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

Die Nebenwirkungen (hauptsächlich Neutropenie) haben in der Studie MONALEESA-2 sehr häufig zu Dosisreduktionen (46%), Einnahmeverzögerung (43%) oder einer zeitweiligen Unterbrechung der Medikation (23%) im Ribociclib-Arm geführt<sup>5</sup>. Da in klinischen Studien eine, verglichen mit der Versorgungspraxis, engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Ribociclib erfolgt, werden die Nebenwirkungen auf Basis der Studienergebnisse möglicherweise unterschätzt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Letrozol nicht belegt ist. Selbst bei Annahme eines positiven Effekts durch eine Verzögerung der nachfolgend erstmalig eingesetzten Chemotherapie bei einer hinreichenden Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, wären dem die ausgeprägten Nebenwirkungen gegenüberzustellen. Inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte progressionsfreie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirken, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ribociclib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die verfügbaren Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf der zweiten Interimsanalyse (Datenschnitt vom 2. Januar 2017) der Studie MONALEESA-2. Aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen (116 Todesfälle) sind diese Ergebnisse als unreif einzustufen. Eine weitere Analyse zum Gesamtüberleben ist laut Studienprotokoll nach 300 aufgetretenen Todesfällen geplant. Nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wird dieser Datenschnitt voraussichtlich im 4. Quartal 2018 durchgeführt werden.

Da weitere klinische Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie MONALEESA-2 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2019 wird als angemessen erachtet.

Für die erneute Nutzenbewertung von Ribociclib nach Fristablauf sollen im Dossier aktuelle Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie MONALEESA-2, insbesondere zum Gesamtüberleben, vorgelegt werden.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ribociclib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ribociclib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel

---

<sup>5</sup> EPAR zu Ribociclib Seite 102

Ribociclib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).

Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisqali<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ribociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Januar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004213/WC500233997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ribociclib soll durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ribociclib	kontinuierlich	1 x täglich	273
Aromatasehemmer <sup>6</sup>	kontinuierlich	1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Fulvestrant	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	1. Monat: 2 x monatlich Ab dem 2. Monat: 1 x monatlich	13
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung <sup>7</sup>	Jahres durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib	200 mg	600 mg	189 Tabletten (3x63)	819 Tabletten
Aromatasehemmer	1 mg - 25 mg	1 mg - 25 mg	jeweils 120 Tabletten	jeweils 365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Anastrozol	1 mg	1 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	26 Fertigspritzen
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten

<sup>6</sup> Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

<sup>7</sup> Jeweils größte Packung

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ribociclib	16 163,02 € 200 mg, 189 Tabletten	15 241,45 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 919,80 € <sup>9</sup> ]
Anastrozol	109,29 € <sup>10</sup> 1 mg, 120 Tabletten	99,74 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 7,78 € <sup>9</sup> ]
Exemestan	150,23 € <sup>10</sup> 25 mg, 120 Tabletten	137,45 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 11,01 € <sup>9</sup> ]
Letrozol	104,17 € <sup>10</sup> 2,5 mg, 120 Tabletten	95,03 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 7,37 € <sup>9</sup> ]
Fulvestrant	2 420,61 € 250 mg, 6 Fertigspritzen	2 303,15 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 115,69 € <sup>9</sup> ]
Tamoxifen	22,13 € <sup>10</sup> 20 mg, 100 Tabletten	19,48 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 0,88 € <sup>9</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

---

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>9</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>10</sup> Festbetrag Stufe I

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit dem Schreiben vom 28. Juli 2016, eingegangen am 1. August 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. September 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. September 2016 statt.

Am 7. November 2017 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie im Unterausschuss Arzneimittel aufgrund der Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse angepasst.

Am 4. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. September 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ribociclib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2018 statt.

Mit dem Schreiben vom 22. Januar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Februar 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Januar 2018 13. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib**

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ribociclib wie folgt ergänzt:

## Ribociclib

Beschluss vom: 16. März 2018

In Kraft getreten am: 16. März 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2017):

„Kisqali® (Ribociclib) wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie angewendet.“

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie MONALEESA-2: Ribociclib plus Letrozol vs. Placebo plus Letrozol<sup>a, b</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (OS)					
	334	n.e. 50 (15,0)	334	33,0 [33,0; n.b.] 66 (19,8)	0,75 [0,52; 1,08] 0,118
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>c</sup>					
	334	25,3 [23,0; 30,3] 140 (41,9)	334	16,0 [13,4; 18,2] 205 (61,4)	0,57 [0,46; 0,70] < 0,001 9,3 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie <sup>c</sup>					
	334	n.e. 94 (28,1)	334	33,0 [29,3; n.e.] 131 (39,2)	0,65 [0,50; 0,85] 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Krankheitssymptomatik - Zeit bis zur Verschlechterung <sup>d</sup>					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	334	33,6 [n.b.; n.b.] 86 (25,7)	334	n.e. [27,6; n.b.] 83 (24,9)	0,91 [0,67; 1,24] 0,564
Übelkeit/Erbrechen	334	n.e. 14 (4,2)	334	n.e. 15 (4,5)	0,83 [0,40; 1,72] 0,609
Schmerzen	334	33,6 [30,4; 33,6] 55 (16,5)	334	30,6 [28,0; n.b.] 60 (18,0)	0,79 [0,55; 1,15] 0,216
Dyspnoe	334	n.e. 22 (6,6)	334	n.e. 10 (3,0)	2,08 [0,99; 4,41] 0,0503
Schlaflosigkeit	334	n.e. 30 (9,0)	334	n.e. 21 (6,3)	1,21 [0,69; 2,12] 0,506
Appetitverlust	334	n.e. 18 (5,4)	334	n.e. 19 (5,7)	0,89 [0,47; 1,70] 0,719
Obstipation	334	n.e. 12 (3,6)	334	n.e. 12 (3,6)	0,85 [0,38; 1,90] 0,686
Diarrhoe	334	n.e. 6 (1,8)	334	n.e. 5 (1,5)	1,05 [0,32; 3,45] 0,938
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	334	22,0 [14,7; 24,7] 159 (47,6)	334	22,1 [19,2; 27,6] 131 (39,2)	1,19 [0,94; 1,50] 0,159
Brustsymptome	334	n.e. [30,3; n.b.] 33 (9,9)	334	n.e. 26 (7,8)	1,09 [0,65; 1,83] 0,732
Armsymptome	334	n.e. 32 (9,6)	334	n.e. [30,4; n.b.] 40 (12,0)	0,68 [0,43; 1,08] 0,104
Belastung durch Haarausfall	334	n.e. 9 (2,7)	334	n.e. 2 (0,6)	3,69 [0,79; 17,21] 0,074
Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung (EQ-5D VAS) <sup>e</sup>					
MID 7	334	30,4 [27,7; n.b.] 83 (24,9)	334	28,0 [27,6; n.b.] 75 (22,5)	0,99 [0,72; 1,36] 0,946
MID 10	334	n.e. [30,4; n.b.] 80 (24,0)	334	28,0 [27,6; n.b.] 72 (21,6)	0,99 [0,72; 1,37] 0,960

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>f</sup></b>					
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus	334	27,7 [25,4; 32,0] 105 (31,4)	334	27,6 [24,9; n.b.] 103 (30,8)	0,91 [0,69; 1,19] 0,481
Körperliche Funktion	334	30,3 [25,4; 33,6] 91 (27,2)	334	n.e. 76 (22,8)	1,04 [0,77; 1,41] 0,805
Rollenfunktion	334	32,0 [27,6; 33,6] 94 (28,1)	334	n.e. [25,8; n.b.] 88 (26,3)	0,93 [0,69; 1,25] 0,629
Emotionale Funktion	334	28,8 [27,7; 33,6] 90 (26,9)	334	n.e. [25,0; n.b.] 91 (27,2)	0,83 [0,62; 1,12] 0,227
Kognitive Funktion	334	27,7 [24,8; n.b.] 108 (32,3)	334	27,6 [24,8; 30,4] 112 (33,5)	0,89 [0,68; 1,16] 0,376
Soziale Funktion	334	28,8 [25,2; 33,6] 88 (26,3)	334	n.e. [27,6; n.b.] 75 (22,5)	1,00 [0,73; 1,36] 0,979
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	334	30,4 [27,6; n.b.] 100 (29,9)	334	32,4 [27,6; 32,4] 76 (22,8)	1,31 [0,97; 1,77] 0,081
Sexuelle Funktion	334	n.e. 47 (14,1)	334	n.e. 56 (16,8)	0,73 [0,49; 1,07] 0,104
Sexueller Genuss	334	n.e. 9 (2,7)	334	n.e. 6 (1,8)	1,46 [0,52; 4,11] 0,476
Zukunftsperspektive	334	n.e. 54 (16,2)	334	n.e. 61 (18,3)	0,79 [0,55; 1,14] 0,208

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	334	0,2 [0,1; 0,3] 331 (99,1)	330	0,4 [0,3; 0,5] 322 (97,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	334	n.e. 85 (25,4)	330	n.e. 51 (15,5)	1,65 [1,17; 2,34] 0,004
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
	334	1,0 [n.b.; n.b.] 288 (86,2)	330	n.e. [19,6; n.b.] 123 (37,3)	4,21 [3,40; 5,21] < 0,001
Abbruch wegen UE <sup>9</sup>					
	334	56 (16,8)	330	13 (3,9)	RR: 4,26 [2,37; 7,63] < 0,001
Spezifische UE - Unerwünschte Ereignisse <sup>e</sup>					
Augenerkrankungen	334	n.e. 90 (26,9)	330	n.e. 39 (11,8)	2,33 [1,60; 3,39] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautgewebes	334	4,7 [3,8; 7,4] 209 (62,6)	330	n.e. [17,2; n.b.] 126 (38,2)	2,11 [1,69; 2,64] < 0,001
Spezifische UE - Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) <sup>e</sup>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	334	13,1 [6,4; 20,7] 178 (53,3)	330	n.e. 9 (2,7)	26,89 [13,76; 52,56] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	334	n.e. 45 (13,5)	330	n.e. 11 (3,3)	4,02 [2,08; 7,77] < 0,001
Allg. Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort	334	n.e. [31,5; n.b.] 24 (7,2)	330	n.e. 7 (2,1)	3,34 [1,44; 7,77] 0,003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	334	n.e. 26 (7,8)	330	n.e. 9 (2,7)	2,67 [1,25; 5,70] 0,008
Untersuchungen	334	n.e. [26,7; n.b.] 127 (38,0)	330	n.e. 27 (8,2)	5,47 [3,61; 8,29] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	334	n.e. 36 (10,8)	330	n.e. 15 (4,5)	2,36 [1,29; 4,30] 0,004

Endpunkt SOC <sup>h</sup> PT <sup>h</sup>	<b>Interventionsgruppe</b> Ribociclib plus Letrozol N = 334	<b>Kontrollgruppe</b> Placebo plus Letrozol N = 330
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	288 (86,2)	123 (37,3)
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178 (53,3)	9 (2,7)
Neutropenie	168 (50,3)	3 (0,9)
Leukopenie	30 (9,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (13,5)	11 (3,3)
Erbrechen	12 (3,6)	3 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (7,2)	7 (2,1)
Ermüdung	10 (3,0)	3 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (7,8)	9 (2,7)
Untersuchungen	127 (38,0)	27 (8,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	56 (16,8)	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	43 (12,9)	2 (0,6)
Alaninaminotransferase erhöht	33 (9,9)	4 (1,2)
Aspartataminotransferase erhöht	20 (6,0)	4 (1,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	18 (5,4)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (10,8)	15 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (6,3)	19 (5,8)
Rückenschmerzen	10 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (4,2)	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (4,8)	8 (2,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (3,0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	45 (13,5)	43 (13,0)
Hypertonie	42 (12,6)	42 (12,7)
Gründe für Abbruch wegen UE <sup>h</sup>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (3,0)	0 (0)
Erbrechen	8 (2,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,2)	0 (0)
Untersuchungen	18 (5,4)	4 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (4,5)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (2,7)	2 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (1,5)	1 (0,3)

**Verweise:**

- a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-45) vom 13. Dezember 2017
- b: Datenschnitt: 2. Januar 2017 für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie; 4. Januar 2017 für Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen
- c: Daten aus: Dossier Ribociclib Modul 4A vom 29. August 2017
- d: Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt
- e: Daten aus: IQWiG Addendum (A18-07) vom 7. Februar 2018
- f: Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt
- g: Abbruch von Ribociclib/Placebo oder der jeweiligen Kombination mit Letrozol
- h: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

**Abkürzungen:**

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ- C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 7 180 - 34 790 Patientinnen

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisqali<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ribociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Januar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004213/WC500233997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ribociclib soll durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.



#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib plus Aromatasehemmer <sup>11</sup>	
Ribociclib	66 046,28 €
Aromatasehemmer <sup>11</sup>	289,05 € - 418,07 €
gesamt	66 335,33 € - 66 464,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	303,39 €
Letrozol	289,05 €
Tamoxifen	71,10 €
Fulvestrant	9 980,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### I. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. März 2019 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>11</sup> Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ribociclib**

**Vom 16. März 2018**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ribociclib wie folgt ergänzt:

**Ribociclib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2017):

„Kisqali® (Ribociclib) wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie angewendet.“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie MONALEESA-2: Ribociclib plus Letrozol vs. Placebo plus Letrozol<sup>a, b</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
	334	n.e. 50 (15,0)	334	33,0 [33,0; n.b.] 66 (19,8)	0,75 [0,52; 1,08] 0,118
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>c</sup></b>					
	334	25,3 [23,0; 30,3] 140 (41,9)	334	16,0 [13,4; 18,2] 205 (61,4)	0,57 [0,46; 0,70] < 0,001 9,3 Monate

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie<sup>c</sup></b>					
	334	n.e. 94 (28,1)	334	33,0 [29,3; n.e.] 131 (39,2)	0,65 [0,50; 0,85] 0,001
<b>Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Fatigue	334	33,6 [n.b.; n.b.] 86 (25,7)	334	n.e. [27,6; n.b.] 83 (24,9)	0,91 [0,67; 1,24] 0,564
Übelkeit/Erbrechen	334	n.e. 14 (4,2)	334	n.e. 15 (4,5)	0,83 [0,40; 1,72] 0,609
Schmerzen	334	33,6 [30,4; 33,6] 55 (16,5)	334	30,6 [28,0; n.b.] 60 (18,0)	0,79 [0,55; 1,15] 0,216
Dyspnoe	334	n.e. 22 (6,6)	334	n.e. 10 (3,0)	2,08 [0,99; 4,41] 0,0503
Schlaflosigkeit	334	n.e. 30 (9,0)	334	n.e. 21 (6,3)	1,21 [0,69; 2,12] 0,506
Appetitverlust	334	n.e. 18 (5,4)	334	n.e. 19 (5,7)	0,89 [0,47; 1,70] 0,719
Obstipation	334	n.e. 12 (3,6)	334	n.e. 12 (3,6)	0,85 [0,38; 1,90] 0,686
Diarrhoe	334	n.e. 6 (1,8)	334	n.e. 5 (1,5)	1,05 [0,32; 3,45] 0,938
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23</b>					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	334	22,0 [14,7; 24,7] 159 (47,6)	334	22,1 [19,2; 27,6] 131 (39,2)	1,19 [0,94; 1,50] 0,159
Brustsymptome	334	n.e. [30,3; n.b.] 33 (9,9)	334	n.e. 26 (7,8)	1,09 [0,65; 1,83] 0,732
Armsymptome	334	n.e. 32 (9,6)	334	n.e. [30,4; n.b.] 40 (12,0)	0,68 [0,43; 1,08] 0,104
Belastung durch Haarausfall	334	n.e. 9 (2,7)	334	n.e. 2 (0,6)	3,69 [0,79; 17,21] 0,074
<b>Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung (EQ-5D VAS)<sup>e</sup></b>					
MID 7	334	30,4 [27,7; n.b.] 83 (24,9)	334	28,0 [27,6; n.b.] 75 (22,5)	0,99 [0,72; 1,36] 0,946



Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
MID 10	334	n.e. [30,4; n.b.] 80 (24,0)	334	28,0 [27,6; n.b.] 72 (21,6)	0,99 [0,72; 1,37] 0,960
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>f</sup></b>					
<b>Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	334	27,7 [25,4; 32,0] 105 (31,4)	334	27,6 [24,9; n.b.] 103 (30,8)	0,91 [0,69; 1,19] 0,481
Körperliche Funktion	334	30,3 [25,4; 33,6] 91 (27,2)	334	n.e. 76 (22,8)	1,04 [0,77; 1,41] 0,805
Rollenfunktion	334	32,0 [27,6; 33,6] 94 (28,1)	334	n.e. [25,8; n.b.] 88 (26,3)	0,93 [0,69; 1,25] 0,629
Emotionale Funktion	334	28,8 [27,7; 33,6] 90 (26,9)	334	n.e. [25,0; n.b.] 91 (27,2)	0,83 [0,62; 1,12] 0,227
Kognitive Funktion	334	27,7 [24,8; n.b.] 108 (32,3)	334	27,6 [24,8; 30,4] 112 (33,5)	0,89 [0,68; 1,16] 0,376
Soziale Funktion	334	28,8 [25,2; 33,6] 88 (26,3)	334	n.e. [27,6; n.b.] 75 (22,5)	1,00 [0,73; 1,36] 0,979
<b>Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23</b>					
Körperbild	334	30,4 [27,6; n.b.] 100 (29,9)	334	32,4 [27,6; 32,4] 76 (22,8)	1,31 [0,97; 1,77] 0,081
Sexuelle Funktion	334	n.e. 47 (14,1)	334	n.e. 56 (16,8)	0,73 [0,49; 1,07] 0,104
Sexueller Genuss	334	n.e. 9 (2,7)	334	n.e. 6 (1,8)	1,46 [0,52; 4,11] 0,476
Zukunftsperspektive	334	n.e. 54 (16,2)	334	n.e. 61 (18,3)	0,79 [0,55; 1,14] 0,208
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	334	0,2 [0,1; 0,3] 331 (99,1)	330	0,4 [0,3; 0,5] 322 (97,6)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	334	n.e. 85 (25,4)	330	n.e. 51 (15,5)	1,65 [1,17; 2,34] 0,004



Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)</b>					
	334	1,0 [n.b.; n.b.] 288 (86,2)	330	n.e. [19,6; n.b.] 123 (37,3)	4,21 [3,40; 5,21] < 0,001
Abbruch wegen UE <sup>9</sup>					
	334	56 (16,8)	330	13 (3,9)	RR: 4,26 [2,37; 7,63] < 0,001
<b>Spezifische UE – Unerwünschte Ereignisse<sup>9</sup></b>					
Augenerkrankungen	334	n.e. 90 (26,9)	330	n.e. 39 (11,8)	2,33 [1,60; 3,39] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	334	4,7 [3,8; 7,4] 209 (62,6)	330	n.e. [17,2; n.b.] 126 (38,2)	2,11 [1,69; 2,64] < 0,001
<b>Spezifische UE - Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)<sup>9</sup></b>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	334	13,1 [6,4; 20,7] 178 (53,3)	330	n.e. 9 (2,7)	26,89 [13,76; 52,56] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	334	n.e. 45 (13,5)	330	n.e. 11 (3,3)	4,02 [2,08; 7,77] < 0,001
Allg. Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort	334	n.e. [31,5; n.b.] 24 (7,2)	330	n.e. 7 (2,1)	3,34 [1,44; 7,77] 0,003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	334	n.e. 26 (7,8)	330	n.e. 9 (2,7)	2,67 [1,25; 5,70] 0,008
Untersuchungen	334	n.e. [26,7; n.b.] 127 (38,0)	330	n.e. 27 (8,2)	5,47 [3,61; 8,29] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	334	n.e. 36 (10,8)	330	n.e. 15 (4,5)	2,36 [1,29; 4,30] 0,004
Endpunkt SOC <sup>11</sup> PT <sup>11</sup>	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol N = 334		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol N = 330		
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	288 (86,2)		123 (37,3)		
<b>Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) in der SOC und im PT <math>\geq 3</math> % in mindestens einem Studienarm</b>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178 (53,3)		9 (2,7)		
Neutropenie	168 (50,3)		3 (0,9)		
Leukopenie	30 (9,0)		1 (0,3)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (13,5)		11 (3,3)		
Erbrechen	12 (3,6)		3 (0,9)		



Endpunkt SOC <sup>a</sup> PT <sup>b</sup>	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol N = 334	Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol N = 330
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (7,2)	7 (2,1)
Ermüdung	10 (3,0)	3 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (7,8)	9 (2,7)
Untersuchungen	127 (38,0)	27 (8,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	56 (16,8)	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	43 (12,9)	2 (0,6)
Alaninaminotransferase erhöht	33 (9,9)	4 (1,2)
Aspartataminotransferase erhöht	20 (6,0)	4 (1,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	18 (5,4)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (10,8)	15 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	21 (6,3)	19 (5,8)
Rückenschmerzen	10 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (4,2)	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (4,8)	8 (2,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautge- webes	10 (3,0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	45 (13,5)	43 (13,0)
Hypertonie	42 (12,6)	42 (12,7)
Gründe für Abbruch wegen UE <sup>h</sup>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (3,0)	0 (0)
Erbrechen	8 (2,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,2)	0 (0)
Untersuchungen	18 (5,4)	4 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (4,5)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (2,7)	2 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautge- webes	5 (1,5)	1 (0,3)

## Verweise:

- a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-45) vom 13. Dezember 2017  
b: Datenschnitt: 2. Januar 2017 für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie; 4. Januar 2017 für Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen  
c: Daten aus: Dossier Ribociclib Modul 4A vom 29. August 2017  
d: Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt  
e: Daten aus: IQWiG Addendum (A18-07) vom 7. Februar 2018  
f: Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt  
g: Abbruch von Ribociclib/Placebo oder der jeweiligen Kombination mit Letrozol  
h: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen



### Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ- C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 7 180 bis 34 790 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisqali® (Wirkstoff: Ribociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Januar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004213/WC500233997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ribociclib soll durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ribociclib plus Aromatasehemmer <sup>1</sup>	
Ribociclib	66 046,28 €
Aromatasehemmer <sup>1</sup>	289,05 € – 418,07 €
gesamt	66 335,33 € – 66 464,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Anastrozol	303,39 €
Letrozol	289,05 €
Tamoxifen	71,10 €
Fulvestrant	9 980,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

### II.

#### Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.
  - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. März 2019 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>1</sup> Anastrozol, Letrozol oder Exemestan



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. September 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Ribociclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 7. Februar 2018 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ribociclib
- **Handelsname:** Kisqali®
- **Therapeutisches Gebiet:** Brustkrebs (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-09-15-D-307)

- [Modul 1 \(527,4 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2075/2017-08-29\\_Modul1\\_Ribociclib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2075/2017-08-29_Modul1_Ribociclib.pdf))
- [Modul 2 \(595,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2076/2017-08-24\\_Modul2\\_Ribociclib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2076/2017-08-24_Modul2_Ribociclib.pdf))
- [Modul 3 \(1,2 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2077/2017-08-24\\_Modul3\\_Ribociclib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2077/2017-08-24_Modul3_Ribociclib.pdf))
- [Modul 4 \(3,6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29\\_Modul4\\_Ribociclib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(3,8 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/311/>

15.12.2017

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Ribociclib (Kisqali®)

Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie angewendet.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie ist:

- Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Stand der Information: November 2017

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,0 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ribociclib-D-307.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2018
- Mündliche Anhörung: 22.01.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 15.01.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage\\_schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage_schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/311/>

15.12.2017

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ribociclib%20-%202017-09-15-D-307>) mit Betreffzeile

*Stellungnahme - Ribociclib - 2017-09-15-D-307*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.01.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.01.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Inhalte drucken [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.01.2018 um 11:00 Uhr Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ribociclib**

Stand: 16.01.2018

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	05.01.2018
Eisai GmbH	02.10.2018
Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	03.01.2018
Roche Pharma AG	04.01.2018
Pfizer Pharma GmbH	04.01.2018
Lilly Deutschland GmbH	04.01.2018
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.	05.10.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.10.2018
AstraZeneca GmbH	05.10.2018
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.10.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Holler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Guderian, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Barth, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Stemmer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Eisai GmbH</b>						
Hüber, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Peters, Fr. Dr. (Iqvia Comercial GmbH)	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</b>						
Schmidt, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Mossmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja



Pfizer Pharma GmbH						
Krüger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Böhme, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Stoffregen, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.						
Brucker, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Heisser, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Lüftner , Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	04.01.2018
Stellungnahme zu	Ribociclib/Kisqali®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

## Liste der Abkürzungen

ABC	Advanced Breast Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC-QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ESMO	European Society of Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LFT	liver function test
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
n. e.	nicht erreicht
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Zusammenfassung</u></b></p> <p>Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer ist zugelassen zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie.</p> <p>In der Studie MONALEESA-2 zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol gegenüber der Vergleichstherapie Letrozol (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,118). Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Stratifizierungsmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“. In der Subgruppe der Patientinnen <u>ohne</u> Leber- und/oder Lungenmetastasen war der Überlebensvorteil von Ribociclib + Letrozol statistisch signifikant, für diese Patientinnen ergibt sich eine annähernde Halbierung des Mortalitätsrisikos (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046). Ribociclib + Letrozol verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant von 16,0 Monaten unter Letrozol auf 25,3 Monate (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p &lt; 0,001). Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich (HR =</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,65 [0,50; 0,85]; <math>p = 0,001</math>). Für die krankheitsbedingten Symptome, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der Verträglichkeit liegen in den Endpunkten „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ signifikante Nachteile von Ribociclib + Letrozol vor. Den Unterschieden liegen maßgeblich Veränderungen bei Laborwerten (v.a. Neutropenien) zugrunde.</p> <p>Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nicht zur Bewertung herangezogen. Begründet wird dies pauschal mit den neuen Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers 5.0. Die Endpunkte PFS und Tumoransprechen werden vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingestuft. Auch der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ wird vom IQWiG – entgegen früherer Feststellungen des G-BA - als nicht patientenrelevant bewertet. Damit berücksichtigt das IQWiG keinen der positiven Effekte von Ribociclib + Letrozol und sieht auf Grundlage der Ergebnisse zur Verträglichkeit einen „Hinweis auf einen geringeren Nutzen“. Diese Bewertung des IQWiG steht im Widerspruch zum Bericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die für Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novartis ist dagegen weiterhin vom Zusatznutzen von Ribociclib überzeugt, der sich, wie im Folgenden dargestellt, bei einer medizinisch differenzierten Betrachtung entsprechend der Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aus den Studienergebnissen ergibt.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Ribociclib + Letrozol beobachtet. Hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse ist mit hinreichender Sicherheit von unterschiedlichen Therapieeffekten in den Subgruppen auszugehen, da:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Merkmal „Lunge- und/oder Lebermetastasen“ ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator ist und unterschiedliche Therapieeffekte daher biologisch plausibel sind.</li><li>• Für das Subgruppenmerkmal bei mehreren Endpunkten (darunter das Ansprechen) ein positiver Interaktionstest mit gleichgerichteten Effekten in den einzelnen Subgruppen auftrat.</li><li>• Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen besser auf die</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ribociclib + Letrozol-Therapie ansprechen (Gesamtansprechrates, ORR), was eine mögliche Erklärung für den Überlebensvorteil darstellt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Anteil der Patientinnen mit rund 44 % an der Gesamtpopulation ausreichend groß ist, um gesicherte Aussagen treffen zu können.</li><li>• Es sich bei dem Merkmal um einen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung handelt.</li></ul> <p>In Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist daher der für die Subgruppe der Patientinnen ohne Lunge- und/oder Lebermetastasen gezeigte signifikante Überlebensvorteil von Ribociclib + Letrozol zu berücksichtigen (s. Abschnitt „Ergebnisse zum Gesamtüberleben“). Für Patientinnen ohne Lunge- und/oder Lebermetastasen ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>In der Dimension Morbidität zeigte sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p &lt;</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,001). Dabei handelt es sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In der Versorgung des HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinoms eine Tumorprogression unmittelbare therapierelevante und patientenrelevante Konsequenzen hat. Hierzu zählen z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder ein Abbruch bzw. Wechsel der antineoplastischen Therapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken. Insbesondere in der initialen Behandlungslinie kommt der Hinauszögerung einer Progression eine besondere Bedeutung zu, da die Patientinnen meist keine bzw. nur eine gering ausgeprägte Symptomatik haben. Therapieziel ist, durch die frühzeitige radiologische Erkennung einer Progression und Therapieumstellung eine Verschlechterung der Symptome zu verhindern.</li><li>• Eine Patientenpräferenzstudie belegt, dass das PFS ein patientenrelevanter Endpunkt ist.</li><li>• Die vorgelegten Analysen und Publikationen einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen verlängertem PFS und einem verlängertem Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Mammakarzinom ergeben.</li></ul>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Endpunkt PFS ist im vorliegenden Anwendungsgebiet direkt patientenrelevant. Für den Endpunkt PFS ergibt sich daher ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol. Statistisch signifikant höhere Tumoransprechraten (ORR: 42,5 % vs. 28,7 %, <math>p &lt; 0,001</math>) stützen die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib.</p> <p><i>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</i></p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod. Die Initiierung einer Chemotherapie markiert im vorliegenden Anwendungsgebiet das Versagen des endokrinen Therapieansatzes und den Übergang in ein fortgeschritteneres, zunehmend lebensbedrohliches Krankheitsstadium. Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; <math>p = 0,001</math>). Entgegen der Auffassung des IQWiG ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ insbesondere deshalb patientenrelevant, da die zytotoxische Therapie mit schweren Nebenwirkungen und einer für die Patientinnen belastenden intravenösen Applikation verbunden ist. Dies entspricht der Sichtweise des G-BA in einem früheren Verfahren.</p> <p>Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ ergibt sich daher</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol.</p> <p><i>Symptomatik und Gesundheitszustand</i></p> <p>Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist die bei vielen Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs fehlende bzw. nur schwach ausgeprägte Symptomatik. Zur Bewertung des Zusatznutzens sind diese Endpunkte in der vorliegenden Indikation daher nur von eingeschränkter Aussagekraft.</p> <p>Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist daher als <b>nicht belegt</b></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einzustufen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Letrozol vor. Die Unterschiede wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt. Diese sind nach Einschätzung der Prüfarzte der MONALEESA-2 Studie und der EMA transient und reversibel. Die Vorgaben zum Monitoring und Behandlung der Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten und in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die substanzspezifische patientenrelevante Ereignisse (z.B. Infektionen als mögliche Folge einer Neutropenie) erfassen, ergab keine bzw. nur geringe Unterschiede zuungunsten und zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + Letrozol nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen deshalb als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Subpopulation „Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“), der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als <b>beträchtlich</b> einzustufen.</p>	
<p><b>1. Einführung</b></p> <p>Ribociclib (Kisqali®) ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6, die eine Schlüsselrolle in der Zellteilung innehaben. Veränderungen des Cyclin-CDK-Retinoblastom-Signalwegs werden beim Mammakarzinom besonders häufig beobachtet und vermitteln die Resistenz gegen die endokrine Standard-Therapie [1]. Durch selektive Inhibition dieses Signalwegs hemmt Ribociclib die Proliferation von Tumoren. Seit dem 22. August 2017 ist Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zugelassen zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie. Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) „<i>Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</i>“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [2]. Die im Dossier vorgelegte Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib basiert auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2, in der die Kombination aus Ribociclib plus Letrozol mit Letrozol (plus Placebo) direkt verglichen wird. Der Bericht zur Nutzenbewertung von Ribociclib durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom G-BA am 15. Dezember 2017 veröffentlicht und ist Gegenstand dieser Stellungnahme.</p> <p>Das Mammakarzinom ist ein von der Brustdrüse ausgehender bösartiger Tumor. Im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von Mitte 60. Etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [3]. Von den rund 70.000 Frauen pro Jahr, die in Deutschland die Diagnose Brustkrebs gestellt bekommen, befinden sich ca. 11 % bereits zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium. Weitere 15 – 20 % gehen im Verlauf der Erkrankung in ein solches Stadium über [4, 5]. Der lokal fortgeschrittene oder metastasierte Brustkrebs ist in der Regel unheilbar. Ziel der Behandlung ist eine Verzögerung der Krankheitsprogression, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und der Lebensqualität [6-13]. Therapie der Wahl bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom war bisher die endokrine Therapie (v.a. Aromatasehemmer und Antiöstrogene). Mit den Wirkstoffen der ersten Wahl (Anastrozol und Letrozol) kann ein medianes progressionsfreies Überleben von ca. 10 Monaten erreicht werden [14-21]. Allerdings sprechen rund die Hälfte der Patientinnen nicht oder nur schlecht auf die endokrine Therapie an. Alle Patienten entwickeln im Verlauf der Behandlung Resistenzen, die zu einer Progression der Erkrankung führen [22-25]. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen beträgt das mittlere Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Fernmetastasen nur rund 2 – 4 Jahre [7, 26].</p> <p>In der Studie MONALEESA-2 verlängerte Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol das mediane progressionsfreie Überleben signifikant von 16,0 Monaten auf 25,3 Monate (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p &lt; 0,001). Für die gesamte Studienpopulation zeigte das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,118). In der Subgruppe der Patientinnen <u>ohne</u> Leber- und/oder Lungenmetastasen war der Überlebensvorteil von Ribociclib + Letrozol statistisch signifikant (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046). Diese Subgruppe umfasste rund 44 % der Studienpopulation. Für Patientinnen <u>mit</u> Leber- und/oder Lungenmetastasen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR =</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,91 [0,57; 1,43]; p = 0,672). Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; p = 0,001). Für die krankheitsbedingten Symptome, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase der fortgeschrittenen Erkrankung keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen [27] und es Ziel der Behandlung ist, durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig eine Tumorprogression zu erkennen und die Therapie umzustellen [9], bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und einer Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Deutliche Effekte auf Symptomatik und Lebensqualität waren daher nur bedingt zu erwarten. Hinsichtlich der Verträglichkeit liegen in den Endpunkten „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ signifikante Nachteile von Ribociclib + Letrozol vor. Die Unterschiede wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt. Diese sind nach Einschätzung der Prüfer der MONALEESA-2 Studie und der EMA transient und reversibel [28, 29]. Die Vorgaben zum Monitoring und Behandlung der Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten und in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Betrachtung von Systemorganklassen, der substanzspezifischen patientenrelevanten</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignisse, ergab keine bzw. nur geringe Unterschiede zuungunsten und zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Letrozol nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Nebenwirkungen wurden daher als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft. Der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Subpopulation „Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“), der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten und insbesondere der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie. Entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV hat Novartis im Dossier das Ausmaß des Zusatznutzens als „beträchtlich“ eingestuft.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zieht die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben nicht für die Nutzenbewertung heran. Begründet wird dies pauschal mit den neuen Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers 5.0 [30-32]. Die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ und „Tumoransprechen“ werden nicht als patientenrelevant angesehen. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ wird - entgegen früherer Feststellungen des G-BA – ebenfalls als nicht patientenrelevant eingestuft. Damit berücksichtigt das IQWiG keinen der positiven Effekte für Ribociclib und leitet aus den</p>	



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissen zu den unerwünschten Ereignissen einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib ab [31]. Die Aussage des IQWiG steht im Widerspruch zum Bericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor gegenüber Letrozol ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat [28].</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme wird – unter anderem durch die Vorlage von weiteren Ergebnissen – gezeigt, dass mit hinreichend hoher Sicherheit von einer Effektmodifikation durch das Merkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ auszugehen ist, weshalb diese Ergebnisse bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind. Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ wird unter Berücksichtigung der Besonderheiten des vorliegenden Therapiegebiets dargelegt. Entgegen der Auffassung des IQWiG handelt sich beim Endpunkt PFS beim metastasierten Brustkrebs um einen patientenrelevanten Endpunkt, da eine Progression direkte und unmittelbare Konsequenzen hat, die sowohl therapierelevant als auch patientenrelevant sind. Dieser Relevanz steht auch nicht entgegen, dass die Erfassung über bildgebende Verfahren und nicht symptom basiert erfolgt. Zusätzlich wird in der Stellungnahme die Validität des Endpunkts PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben diskutiert. Der Zusatznutzen von Ribociclib wird durch die Vorteile in Bezug auf den Endpunkt Tumoransprechen gestützt. Aus</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschieden beim Tumoransprechen in der Studie MONALEESA-2 ergibt sich zudem eine medizinische Erklärung für den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben der Subpopulation der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen. Den positiven Effekten von Ribociclib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. Diese werden im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme erneut diskutiert. Bei den unerwünschten Ereignissen handelt es sich meist um mittels diagnostischer Verfahren festgestellte transiente Veränderungen von Laborwerten, die in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Insbesondere sind die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Letrozol nicht mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden. Die unerwünschten Ereignisse werden von den Prüfarzten und der EMA zwar als bedeutsam, aber behandelbar eingestuft. Eine Herabstufung des Zusatznutzens ist daher aus Sicht von Novartis nicht gerechtfertigt.</p>	
<p><b>2. Ergebnisse zum Gesamtüberleben</b></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der vorliegenden Interimsanalyse für die Gesamtpopulation ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol gegenüber der Vergleichstherapie Letrozol (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,118).</p> <p>Entsprechend den Vorgaben des G-BA wurden unter Berücksichtigung von Alter,</p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie MONALEESA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,118).</p> <p>Das mediane Überleben wurde aufgrund</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsschwere sowie Zentrums- und Ländereffekten Subgruppenanalysen<sup>12</sup> zum Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Dabei wurde untersucht, ob mögliche Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja) und geographische Region (Europa vs. andere) bestehen. Metastasen in der Lunge und/oder der Leber – die den größten Anteil der viszeralen Metastasen ausmachen [33] – sind mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert [34] und stellen nach aktuellem medizinischen Stand und auch nach Einschätzung des G-BA [35] krankheitsspezifische Risikofaktoren dar. Das Merkmal Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja) eignet sich daher gut für die geforderte Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere bzw. -stadium.</p> <p>Die Tatsache, dass es sich um einen prognostischen Faktor für die Patientinnen der Zielpopulation handelt, war auch der Grund dafür, dass die Randomisierung der Studie MONALEESA-2 stratifiziert nach dem Merkmal Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja) erfolgte. Durch diese Stratifizierung wird sichergestellt, dass die Therapiegruppen auch innerhalb der Subgruppe vergleichbar sind, so dass die Ergebnisse eines Vergleichs der Therapiegruppen ausschließlich auf die Therapie</p>	<p>der relativ geringen Anzahl an Ereignissen (116 Todesfälle) noch nicht erreicht, die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht aus.</p> <p>Weitere Analysen zum Gesamtüberleben sind nach 300 und 400 Todesfällen geplant.</p>

<sup>12</sup> Subgruppenanalysen nach Geschlecht wurden nicht durchgeführt. In die Studie MONALEESA-2 wurden ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zurückzuführen sind und nicht auf andere Faktoren wie z.B. Unterschiede in den Patientencharakteristika. Für diese Stellungnahme wurde zusätzlich eine Gegenüberstellung der Metastasenlokalisierung für die Subgruppen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen erstellt. Sie zeigt keine relevanten Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 1).</p> <p>Mittels Interaktionstests wurde untersucht, ob sich der Therapieeffekt zwischen den betrachteten Subgruppen unterscheidet. Gemäß der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren, im Rahmen derer ein Interaktions-p-Wert von <math>&lt; 0,05</math> als Beleg für eine Effektmodifikation bzw. ein p-Wert zwischen <math>0,05</math> und <math>&lt; 0,2</math> als Hinweis auf eine Effektmodifikation gewertet wurde (u. a. [36-39]), wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei einem p-Wert von <math>&lt; 0,2</math> neben den Ergebnissen des Interaktionstest auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen dargestellt (s. Modul 4).</p> <p>Die Subgruppenanalyse ergab für das Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)“ (Interaktions-p-Wert = 0,192):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war der Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens der Ribociclib + Letrozol-Therapie</li> </ul>	<p>Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der präspezifizierten Subgruppe „Patienten ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“ sind nicht valide und werden deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Es liegt kein Beleg für eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistisch signifikant (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,91 [0,57; 1,43]; p = 0,672).</li> </ul> <p>Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse wurden vom IQWiG weder angemessen dargestellt noch zur Bewertung herangezogen. Begründet wird dies damit, dass dem neuen IQWiG-Methodenpapier 5.0 folgend [30] nur zum Niveau von <math>p &lt; 0,05</math> signifikante Ergebnisse als Effektmodifikation berücksichtigt werden. Zum Niveau von <math>p &lt; 0,2</math> statistisch signifikanten Interaktionen wurden nicht kommentiert.</p> <p>Diese allein auf statistischen Schwellenwerten basierende Methodik steht im eindeutigen Widerspruch zur Bewertungspraxis des G-BA. Die Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V durch den G-BA erfolgen medizinisch-wissenschaftlich differenzierter und berücksichtigen bei der Bewertung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen insbesondere, ob eine physiologische oder biologische Rationale für die beobachteten Unterschiede besteht. Dabei wurden in mehreren Fällen auch Hinweise auf Effektmodifikationen berücksichtigt. Beispiele, bei denen auf Grundlage von Hinweisen nach Subgruppen getrennte Aussagen zum Zusatznutzen erfolgten, sind z. B. die</p>	<p>Effektmodifikation durch dieses Stratifizierungsmerkmal vor und der statistisch signifikante Unterschied basiert auf lediglich 16 versus 26 Todesfällen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertungen von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cabozantinib (Verfahren 2014-08-01-D-121 [38]),</li><li>• Acridiniumbromid/Formoterol (Verfahren 2015-02-01-D-155) [37, 40] und</li><li>• Indacaterol/Glycopyrronium (Verfahren 2013-11-15-D-08) [36, 41].</li></ul> <p>In diesen Beispielen, z. B. bei der Bewertung der Wirkstoffkombinationen zur Behandlung der COPD, liegt eine medizinische Rationale vor. Die COPD ist eine chronische Erkrankung mit kontinuierlicher Verschlechterung, die in die Schweregrade I - IV eingeteilt wird. Eine Schweregradeinteilung, die sich so bzw. in aktualisierter Version auch in den Leitlinien wiederfindet [42, 43]. Vor diesem Hintergrund ist eine entsprechende Unterteilung der Patientenpopulationen medizinisch sinnvoll. Umgekehrt erfolgte durch den G-BA u. a. dann keine nach Subgruppen getrennte Bewertung, wenn die Konsistenz mit anderen Endpunkten fehlt, widersprüchliche Effekte vorliegen, sich das Gesamtbewertungsergebnis nicht ändert oder die Subgruppenbetrachtung keine Konsequenzen für die Patientenversorgung hatten. Beispiele sind die Nutzenbewertungen von Aflibercept (Verfahren 2013-03-01-D-058) [44], Nivolumab (Verfahren 2017-06-01-D-291) [45], Radium-223-dichlorid (Verfahren 2014-01-01-D-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>094) [46] und Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Verfahren 2016-05-15-D-228) [47].</p> <p>Aus den vorangegangenen Nutzenbewertungen lassen sich Kriterien ableiten, anhand derer der G-BA entschieden hat, ob nach Subgruppen getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen werden.</p> <p>1) Biologische Rationale: So sollte eine unterschiedliche Bewertung in den Subgruppen durch das Vorliegen einer „zugrundeliegenden biologischen Rationale“ (Trifluridin/Tipiracil; Verfahren 2016-08-15-D-252) [48] bzw. einer „(patho-) physiologischen Rationale“ (Nivolumab; Verfahren 2015-07-15-D-176) [49] gestützt werden.</p> <p>2) Ausreichende Größe der Subpopulation an der Gesamtpopulation: Die Größe des Anteils der Patienten mit dem betreffenden Merkmal an der Gesamtpopulation muss außerdem ausreichend sein, „um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können“ (Nintedanib; Verfahren 2015-01-01-D-147 [50]).</p> <p>3) Effektmodifikation bei mehreren Endpunkten: Ausschlaggebend für die Berücksichtigung einer Subgruppenanalyse war auch in verschiedenen Bewertungsverfahren, ob ein Merkmal nur einmal als Effektmodifikator in</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erscheinung tritt oder ob sich für mehrere Endpunkte eine Effektmodifikation durch das betreffende Merkmal zeigt (Afatinib [Verfahren 2013-11-15-D-082] [51] und Nivolumab [Verfahren 2016-05-01-D-230] [52]).</p> <p>Die Subgruppenanalyse für das Merkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ erfüllt alle der oben genannten Kriterien. Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen haben eine signifikant schlechtere Überlebensprognose als solche ohne Metastasen in Lunge und/oder Leber; das Merkmal ist ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator [34, 53]. Somit liegt eine biologische Rationale für einen unterschiedlichen Therapieeffekt in den jeweiligen Subgruppen vor. In der Studie MONALEESA-2 umfasst die Subgruppe der Patientinnen ohne Lunge- und/oder Lebermetastasen mit 44,2 % einen ausreichend großen Anteil der Studienpopulation. Für das Merkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ war eine Effektmodifikation mit statistisch signifikanten Effekten in den Subgruppenanalysen bei mehreren Endpunkten<sup>13</sup> zu beobachten: Für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ergab sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib in Bezug auf das Tumoransprechen (ORR, RR = 2,1 [1,4; 3,2]; p &lt; 0,001), während sich</p>	

<sup>13</sup> Relevante Effektmodifikationen mit statistisch signifikanten Effekten in den Subgruppen wurden für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Tumoransprechen (ORR)“ und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4) beobachtet. Für die schweren unerwünschten Ereignissen ergab sich für beide Subgruppen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib, der auf der Ebene der Gesamtpopulation (s. Abschnitt „Nebenwirkungen“) diskutiert wird.



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen für diesen Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Das bessere Ansprechen der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ist eine mögliche Erklärung für den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben in dieser Subpopulation.</p> <p>Beim Mammakarzinom hat die Lokalisation der Metastasen starken Einfluss auf die Prognose der Patientinnen [34]. Daher wurde geprüft, ob entsprechende Unterschiede beim Metastasierungsmuster zwischen Behandlungs- und Kontrollarm innerhalb der Subgruppe der Patientinnen ohne Lunge und/oder Lebermetastasen bestehen. Es wurden keine Imbalancen festgestellt. Die beobachteten Effekte sind somit nicht auf eine Verzerrung durch Unterschiede bei der Metastasenlokalisierung zurückzuführen (Tabelle 1).</p> <p>Der Zuerkennung eines Zusatznutzens steht auch nicht entgegen, dass ein Überlebensvorteil nur für die genannte Subpopulation nicht jedoch für die Gesamtpopulation vorliegt. Das Gesamtüberleben hat in der Vergangenheit auch dann zu einer positiven Bewertung des Zusatznutzens geführt, wenn nur in einer Subgruppe ein signifikanter Effekt beobachtet wurde. Beispiele sind die Nutzenbewertungen von Afatinib (Verfahren 2015-05-15-D-163) [54, 55] und Cabozantinib (Verfahren 2014-08-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>01-D-121) [38].</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,118).</b></p> <p><b>In der Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der Ribociclib + Letrozol-Therapie bezüglich des Gesamtüberlebens (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046) beobachtet. Hinsichtlich der Aussagekraft der Subgruppen-Ergebnisse ist mit hinreichend hoher Sicherheit von unterschiedlichen Therapieeffekten in den Subgruppen der Patientinnen mit bzw. ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen auszugehen, da:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Das Merkmal ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator ist und somit eine biologische Rationale für einen unterschiedlichen Effekt in den jeweiligen Subgruppen vorliegt.</b></li><li><b>2. Für das Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ bei mehreren Endpunkten ein positiver Interaktionstest mit gleichgerichteten</b></li></ol>	<p>Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren noch unreifen Daten kein Zusatznutzen durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Effekten in den einzelnen Subgruppen auftrat.</b></p> <p><b>3. Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen besser auf die Ribociclib + Letrozol-Therapie ansprechen, was eine mögliche Erklärung für den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben dieser Subpopulation ist.</b></p> <p><b>4. Der Anteil der Patienten mit rund 44 % an der Gesamtpopulation ausreichend groß ist, um gesicherte Aussagen für diese Patientensubgruppe treffen zu können.</b></p> <p><b>5. Es sich bei dem Merkmal um einen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung handelt.</b></p> <p><b>Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind daher entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen sachgerecht. Patientinnen ohne Lunge- und/oder Lebermetastasen profitieren von einer annähernden Halbierung des Mortalitätsrisikos durch Ribociclib + Letrozol. Ribociclib + Letrozol hat damit einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Patientinnen. Der Zusatznutzen für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen ist in dieser Dimension nicht belegt.</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreien Überlebens (PFS)</b></p> <p>In der Studie MONALEESA-2 konnte das mediane progressionsfreie Überleben signifikant von 16,0 Monaten im Letrozol-Arm auf 25,3 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm verlängert werden (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p &lt; 0,001). Die Europäische Arzneimittel-Agentur bewertet diese Verbesserung als klinisch relevant [28].</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS nicht in seine Bewertung ein. Da die Beurteilung der Progression in der Studie auf der Basis bildgebender Verfahren erfolgte und nicht über eine von der Patientin wahrnehmbare Symptomatik, sei der Endpunkt PFS in dieser Operationalisierung nicht patientenrelevant [31]. Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS wurde bereits in zahlreichen Bewertungsverfahren diskutiert. Auf eine erneute Diskussion bekannter Argumente verzichtet Novartis daher an dieser Stelle. Stattdessen wird im Folgenden dargestellt, warum das progressionsfreie Überleben spezifisch für das vorliegende Anwendungsgebiet ein bedeutsamer patientenrelevanter Endpunkt ist.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3.1. PFS als direkt patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>Ribociclib in Kombination mit Letrozol ist zugelassen für die Erstlinientherapie des HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Ziel der Behandlung dieser Patientinnen ist es, durch regelmäßige bildgebende Kontrollen eine Progression zu erkennen und durch rechtzeitige Umstellung der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und damit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität entgegenzuwirken [6-13]. In der klinischen Versorgung hat eine Progression damit direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl therapierelevant als auch patientenrelevant sind. Hierzu zählen als Maßnahmen zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder der Wechsel der Therapie auf einen anderen Wirkstoff. Der G-BA berücksichtigt in den Empfehlungen für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“ ebenfalls, dass eine Progression weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht [9]. Solche therapeutischen Konsequenzen sind auch dann patienten- und bewertungsrelevant, wenn sie auf Basis eines nicht direkt spürbaren Ereignisses getroffen werden. Tatsächlich hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Eribulin mit eben dieser Begründung die Patientenrelevanz einer Grad-3/4-Neutropenie festgestellt [56]: Auch wenn diese nicht per se symptomatisch sei, so habe sie doch unmittelbare Konsequenzen für den Patienten, zu denen unter anderem Maßnahmen zählten, die</p>	<p>der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwingend ergriffen werden müssten, wie z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen bzw. zu verhindern (Verfahren 2014-08-01-D-125) [56]. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang, dass eine Progression für die Patientinnen eine wesentlich höhere Bedeutung als eine Neutropenie hat. Denn im Gegensatz zu einer – im Fall von Ribociclib reversiblen - Verminderung der Neutrophilen-Zahl kann eine Progression nicht durch eine Dosisanpassung oder kurzzeitige Therapieunterbrechung rückgängig gemacht werden.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist auch aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. In einer Patientenpräferenz-Studie stuften Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als das nach dem Gesamtüberleben zweitwichtigste Behandlungsergebnis ein [57].</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>In der Studie MONALEESA-2 konnte das mediane progressionsfreie Überleben signifikant von 16,0 Monaten im Letrozol-Arm auf 25,3 Monate im</b></li> </ul>	<p>Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ribociclib + Letrozol-Arm verlängert werden (<math>p &lt; 0,001</math>).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>In der Versorgung hat eine Tumorprogression unmittelbare therapie-relevante und patientenrelevante Konsequenzen. Hierzu zählen z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder ein Abbruch bzw. Wechsel der antineoplastischen Therapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken.</b></li> <li>• <b>Eine Patientenpräferenzstudie belegt, dass das PFS auch aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt ist.</b></li> <li>• <b>Der Endpunkt PFS ist daher im vorliegenden Anwendungsgebiet unmittelbar patientenrelevant. Für den Endpunkt PFS in der Nutzen-kategorie „Morbidity“ ergibt sich daher ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</b></li> </ul> <p><b>3.2. PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist wie oben beschrieben ein direkt patientenrelevanter</p>	<p>Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidity oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt. Zusätzlich kann das PFS ein Surrogat für das Gesamtüberleben sein. Im Rahmen des Dossiers erfolgte eine Validierung von PFS bzw. der Zeit bis zur Progression (TTP) als Surrogat für das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs. Das IQWiG hält die vorgelegte Analyse für nicht geeignet, die Validität des Surrogats zu belegen.</p> <p>Eine unabhängig durchgeführte und unabhängig geprüfte (peer-reviewed), im Fachjournal Clinical Breast Cancer veröffentlichte Studie zeigt ebenfalls eine Korrelation zwischen PFS/TTP und dem Gesamtüberleben. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass es sich bei PFS und TTP um valide Surrogate für das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Mammakarzinom handelt [58].</p> <p>Bestätigt wird der Zusammenhang zwischen PFS und dem Gesamtüberleben durch eine im Auftrag von Novartis durchgeführte Auswertung eines deutschen Tumorregisters zum metastasierten Mammakarzinom [59]. In dieser Analyse hatten Patientinnen mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben während der initialen endokrinen Therapie ein kürzeres Gesamtüberleben als solche mit längerem progressionsfreien Überleben. Das IQWiG lehnte eine Kommentierung dieser Analyse ab, da aus Sicht des IQWiG zusätzlich Zusammenhänge von Effektmaßen hätten untersucht werden müssen.</p>	verbunden ist.



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
<p>Eine Zusatzauswertung mit Berechnung von Effektmaßen (Hazard-Ratios) bestätigt die Ergebnisse der ursprünglichen Analyse [60]. Die Patientinnen mit langem PFS hatten ein deutlich längeres Gesamtüberleben als Patientinnen mit einem kurzen PFS (HR = 0,13 [0,07; 0,24]; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <table border="1" data-bbox="168 686 996 1165"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events</th> <th>Medianes OS (Monate, 95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Langes PFS</td> <td>15 (13.2%)</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Kurzes PFS</td> <td>36 (31.9%)</td> <td>18.4 (14.7 - 25.3)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="168 1181 996 1260"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number at risk</th> <th>0</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Langes PFS</td> <td>114</td> <td>89</td> <td>49</td> <td>27</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kurzes PFS</td> <td>113</td> <td>35</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung: Gesamtüberleben – Patientinnen mit palliativ 1<sup>st</sup>-line Hormontherapie</p>		Events	Medianes OS (Monate, 95% CI)	Langes PFS	15 (13.2%)	NA	Kurzes PFS	36 (31.9%)	18.4 (14.7 - 25.3)	Number at risk		0	12	24	36	48	60	Langes PFS	114	89	49	27	5	0	0	Kurzes PFS	113	35	11	4	1	0	0	
	Events	Medianes OS (Monate, 95% CI)																																
Langes PFS	15 (13.2%)	NA																																
Kurzes PFS	36 (31.9%)	18.4 (14.7 - 25.3)																																
Number at risk		0	12	24	36	48	60																											
Langes PFS	114	89	49	27	5	0	0																											
Kurzes PFS	113	35	11	4	1	0	0																											

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Fazit:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vorgelegten Analysen und Publikationen ergeben in der Gesamtschau einen deutlichen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen verlängertem PFS und einem verlängertem Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Mammakarzinom.</li> <li>• PFS kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</li> </ul>	
<p><b>4. Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b></p> <p>Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; p = 0,001).</p> <p>Erst nach Erschöpfen endokriner Behandlungsmöglichkeiten oder Vorliegen eines lebensbedrohlichen Metastasierungsmusters mit hohem Remissionsdruck soll laut nationalen und internationalen Leitlinien eine Chemotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs eingeleitet werden. Daher markiert die Initiierung einer Chemotherapie das Versagen des endokrinen Therapieansatzes und den Übergang in</p>	<p>Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelo-suppressiven, aber auch weiteren</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein fortgeschritteneres, zunehmend lebensbedrohliches Krankheitsstadium [6-8, 10, 11]. Die Verzögerung der Behandlung mit einer Chemotherapie ist auch deshalb patientenrelevant, weil die Chemotherapie mit einer intravenösen Applikation und schweren Nebenwirkungen verbunden ist (s unten, Abschnitt „Nebenwirkungen“). Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ nicht. Dieses Vorgehen widerspricht dem des G-BA, der diesen Endpunkt in einem früheren Verfahren [61] mit der Begründung eingeschlossen hat, dass <i>„die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein“</i> kann [61]. Auch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betont in einer früheren Stellungnahme, dass die Zeit bis zur Chemotherapie im betrachteten Anwendungsgebiet ein relevanter Endpunkt ist, da die zytostatische Therapie die Patientinnen „mit deutlich stärkeren Nebenwirkungen belastet“. Besonders langanhaltende, die Patientinnen einschränkende Nebenwirkungen wie Neuropathien, d.h. Erkrankungen des peripheren Nervensystems, werden dabei genannt [62].</p> <p>Laut IQWiG sei unklar, inwieweit die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere Neutropenien CTACE-Grad 3 oder 4; siehe auch Abschnitt</p>	<p>relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.</p> <p>Für die Studie MONALEESA-2 ergeben sich allerdings hinsichtlich der Aussagekraft und Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt deutliche Unsicherheiten:</p> <p>Auf Basis des Datenschnittes vom 2. Januar 2017 lässt sich feststellen, dass bei 33,7% der Patientinnen nach dem Behandlungsende im Rahmen der Studie MONALEESA-2 eine erste nachfolgende Chemotherapie initiiert wurde. Ein direkter Wechsel auf eine Chemotherapie fand bei 26,6% der Studienteilnehmer statt (22,8% im Interventionsarm versus 30,4% im Kontrollarm). Die meisten Patientinnen führten nach dem Progress die Behandlung leitlinienkonform mit einer weiteren endokrinen Monotherapie fort.</p> <p>Wesentliche Informationen über die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Nebenwirkungen“) potenziell dazu beigetragen haben, dass im Ribociclib-Arm Folgechemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm. Belege für seine Hypothese legt das IQWiG nicht vor. Die unter der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren auftretenden Neutropenien sind Folge eines vorübergehenden und nach Entzug des Wirkstoffes reversiblen Zellzyklusarrests. Sie können in der Regel mittels Dosisunterbrechungen und/oder Dosisanpassung erfolgreich behandelt werden. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund einer Neutropenie war in der Studie MONALEESA-2 mit 0,9 % niedrig. Die mediane Dauer der vom IQWiG genannten Neutropenien CTACE-Grad 3 oder 4 unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol beträgt 15 Tage (Tabelle 6). In der Behandlungspraxis vergehen zwischen Therapieabbruch und Einleitung der Folgetherapie meist mehrere Tage bis einige Wochen. Daher wird das Vorliegen einer Neutropenie zum Zeitpunkt des Endes der Behandlung mit Ribociclib + Letrozol, wenn überhaupt, nur in den seltensten Fällen Einfluss auf die Wahl des Wirkstoffes der Folgetherapie haben.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; p = 0,001).</b></li> </ul>	<p>Umstände der Behandlungsentscheidung für beziehungsweise gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Zum Beispiel können die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere hämatotoxische und hepatotoxische Effekte) potenziell einen Einfluss darauf gehabt haben, dass im Ribociclib-Arm nachfolgende Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm.</p> <p>Weiterhin ist vor dem Hintergrund der vorliegen Datenunreife unklar, inwieweit Ribociclib die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten verzögern kann, die nacheinem Versagen der initialen endokrin-basierten Therapie für weitere endokrine Therapien infrage kommen.</p> <p>Mögliche Vorteile von Ribociclib, die sich</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Entgegen der Auffassung des IQWiG ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ patientenrelevant, da die zytotoxische Therapie mit schweren Nebenwirkungen und einer für die Patientinnen belastenden intravenösen Applikation verbunden ist.</b></li> </ul>	<p>aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen.</p>
<p><b>5. Nebenwirkungen</b></p> <p><b>5.1. Methodik</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten in</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Behandlungsarmen Ereigniszeitanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignissen herangezogen. Zusätzlich wurden Ereigniszeitanalysen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen auf Basis aller Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ausgewertet. Jede SOC umfasst mehrere sog. „Bevorzugte Begriffe“ (engl. „Preferred Term“, PT), wobei jeder PT einer SOC zugeordnet ist. Anhand dieser übergeordneten Analysen ist eine Einschätzung der schweren und speziellen UE möglich [63].</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass „für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 keine vollständigen Ereigniszeitanalysen aller SOC und PT vorgelegt“ worden seien. Entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren [64-68] erfolgte im Dossier die Diskussion der relevanten spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC) anhand der in den Fachinformationen von Ribociclib und Letrozol genannten Warnhinweise bzw. besonders hervorgehobenen Risiken der jeweiligen Substanzen. Ereigniszeitanalysen zu den unerwünschten Ereignissen aller SOC wurden in Modul 5 eingereicht. Aus Sicht von Novartis ist die in vorangegangenen Verfahren praktizierte und im Dossier entsprechend umgesetzte Vorgehensweise der Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage einer <i>a priori</i> definierten Auswahl wirkstoffspezifischer Ereignisse der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ergebnisgesteuerten Auswahl aus einer maximierten Zahl von Analysen vorzuziehen. Trotz dieser methodischen Bedenken werden mit dieser Stellungnahme die geforderten Ereigniszeitanalysen zu schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4) und schweren unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (Tabelle 5) jeweils aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse vorgelegt. Da die PT bereits über die zugehörigen SOC erfasst werden und bei den Auswertungen auf Basis der SOC überwiegend sehr niedrige Ereigniszahlen in die Analysen eingeflossen sind, wurde auf eine separate Durchführung von Ereigniszeitanalysen für alle PT verzichtet.</p> <p>Die im Rahmen dieser Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Ereigniszeitanalysen zu schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4) und schweren unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (Tabelle 5) auf der Ebene der Systemorganklassen (SOC) ergaben keine Hinweise auf neue, bisher unbekannte Risiken. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4 und 5 vollständig dargestellt. Einschränkend auf die Validität der Analyse wirkt sich die für viele SOC nur geringe Anzahl von Ereignissen aus. Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA bei früheren Verfahren [69, 70] werden bei der Bewertung im Folgenden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) berücksichtigt, die zu <math>\geq 5\%</math> in mindestens einem der Studienarme auftraten.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>5.2. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</b></p> <p>Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der Studie MONALEESA-2 zeigen, dass für nahezu alle Patientinnen in beiden Studienarmen ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde (Ribociclib + Letrozol-Arm: 99,1 %, Letrozol-Arm: 97,6 %). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Ribociclib + Letrozol signifikant früher als im Vergleichsarm auf.</p> <p>Aus diesen Ergebnissen leitet das IQWiG einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol ab. Damit widerspricht das IQWiG dem Ergebnis der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor gegenüber Letrozol ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat.</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist bei der Bewertung der Nebenwirkungen eine medizinisch differenzierte Betrachtung erforderlich, die auch die Maßnahmen zum Therapiemonitoring und –management (s. unten) adäquat berücksichtigt (Tabelle 3).</p> <p><i>Neutropenien</i></p>	<p>Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <p>Für schwere unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu einer Monotherapie mit Letrozol. Schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 traten unter Ribociclib plus Letrozol deutlich früher und in höherer Zahl auf (86,2% versus 37,3%), als im Kontrollarm. Myelosuppression (Neutropenie und/oder Leukopenie) sowie Leberenzym-</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die beobachteten Effekte bezüglich schwerer UE und SUE wurden maßgeblich durch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (vor allem Neutropenien) bestimmt. Neutropenien sind eine dosisabhängige Nebenwirkung der CDK4/6-Inhibition. Sie sind – wie oben beschrieben – transient und reversibel. Neutropenien der CTCAE-Grade 3 und 4 traten typischerweise innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und hatten eine mediane Dauer von 15 Tagen [28, 71, 72]. Hinsichtlich der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, CTCAE-Grad 3/4“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol, der vor allem auf Neutropenien und Leukopenien zurückzuführen ist. Neutropenien und Leukopenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patientinnen nicht direkt wahrnehmbar. Neutropenien der CTCAE-Grade 3 und 4 sind therapierelevant, weil unmittelbar Maßnahmen ergriffen müssen, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung wie z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie vorzubeugen. Febrile Neutropenien traten mit einer Häufigkeit von 1,2 % unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol selten auf und bewirkten in keinem Fall einen Therapieabbruch. Das für die Patientinnen spürbare Konzept zur Abbildung der Neutropenie sind Infektionen. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (alle Grade) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol, allerdings war die Größe des Effekts geringfügig (HR = 1,24 [1,00;</p>	<p>erhöhungen (Alaninaminotransferase und/oder Aspartataminotransferase) waren dabei, bezogen auf die Häufigkeit, von besonderer Relevanz.</p> <p>Für die Studie MONALEESA-2 liegen darüber hinaus Daten zum Abbruch wegen UE vor, die sowohl den Abbruch von Ribociclib beziehungsweise Placebo unter Weiterführung der Behandlung mit Letrozol als auch den Abbruch der gesamten Studienmedikation beinhalten. Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Im Interventionsarm brachen 16,8% der Patientinnen, im Kontrollarm 3,9% der Patientinnen die komplette oder einen Teil der Studienmedikation ab. Grund für einen Therapieabbruch wegen UE im Ribociclib-Arm waren hauptsächlich Leberenzym erhöhungen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1,53]; <math>p = 0,045</math>). Der Anteil schwerer Infektionen (CTCAE-Grad Grad 3/4) war nach Einschätzung der Prüfarzte niedrig [71]. Im aktuellen Datenschnitt betrug die Häufigkeit der Infektionen 7,8 % im Ribociclib + Letrozolarm (vs. 2,7 % im Vergleichsarm). Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Harnwegsinfekte, Infektionen der oberen Atemwege, Entzündung der Nase und des Rachens (Nasopharyngitis) und Influenza. Zwei Patientinnen (0,6 %) beendeten aufgrund von Infektionen die Behandlung mit Ribociclib + Letrozol.</p> <p><i>Hepatobiliäre Toxizität</i></p> <p>Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren erhöhte Leberwerte: 15 Patientinnen brachen die Behandlung aufgrund von erhöhten ALT-Werten und 9 Patientinnen aufgrund von erhöhten AST-Werten ab. In den meisten Fällen waren erhöhte AST/ALT-Werte nicht mit anderen Bedingungen (z.B. Erhöhungen von Bilirubin oder klinischen Symptomen) im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Leberfunktion assoziiert. Acht Patienten in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe erfuhren Ereignisse der SOC „Erkrankungen der Leber</p>	<p>Die Auswahl der spezifischen UE, schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) und SUE erfolgt auf Basis von Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene. Insbesondere für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE) und die SOC Untersuchungen (schwere UE) ergeben sich entscheidende Nachteile für die Kombination aus Ribociclib und Letrozol gegenüber einer Letrozol-Monotherapie.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und der Gallenblase“, die als SUE klassifiziert wurden (Tabelle 4). Vier Patienten erfüllten die Kriterien für das Hy-Law [28, 71]. Alle Leberwert-Erhöhungen bei diesen Patienten waren reversibel und normalisierten sich nach Absetzen von Ribociclib [28, 71]. Die Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und der Gallenblase“ erfasst die für die Patientinnen unmittelbar spürbaren Folgen der Hepatotoxizität. Für diese SOC (alle Grade) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,41 [0,63; 3,13]; p = 0,401).</p> <p><i>QT-Verlängerung</i></p> <p>Neben den Neutropenien und der hepatobiliären Toxizität nennt die Fachinformation zu Ribociclib QT-Verlängerungen als besondere Sicherheitsrisiken [72]. Eine Grad 3/4 QT-Verlängerung trat unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol mit einer Häufigkeit von 0,9 % nur selten auf. Die QTc-Verlängerungen waren mittels Unterbrechung und/oder Dosisreduktion von Ribociclib behandelbar (Tabelle 3). In Bezug auf die SOC „Herzerkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“, über die patientenrelevante kardiovaskuläre Ereignisse abgebildet werden, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Weitere unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol wurde auch für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt (CTCAE Grad 3/4)“ beobachtet. Therapieabbrüche aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren nach Leberwerterhöhungen die häufigste Ursache für einen Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen, aber mit einer Häufigkeit von 3 % insgesamt selten. Gastrointestinale Beschwerden können in der klinischen Praxis entsprechend der S3-Leitlinie „Supportivtherapie“ [73] mittels Prophylaxe vermieden bzw. behandelt werden (z.B. Diarrhö mit Loperamid; Antazida und/oder Protonenpumpenhemmer als Magenschutz, etc.). Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol wurde für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE Grad 3/4)“ beobachtet, der im Wesentlichen auf in der Regel asymptomatische Veränderungen von Elektrolytwerten zurückzuführen ist. Für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (alle Grade), die ein spezifisches Sicherheitsrisiko von Letrozol abbildet, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Ribociclib + Letrozol (HR = 0,77 [0,64; 0,93]; p = 0,006), der maßgeblich auf eine Vermeidung muskuloskelettaler Schmerzen zurückzuführen ist.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>In der Studie MONALEESA-2 wurden die krankheitsbedingten Symptome (Fragebogen EORTC QLQ-C30 plus EORTC QLQ-BR23), der Gesundheitszustand (Fragebogen EQ-5D) und die gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragebogen EORTC QLQ-C30 plus EORTC QLQ-BR23) während des Behandlungszeitraums umfassend erhoben. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht beobachtet. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen von Ribociclib + Letrozol ist daher auch zu berücksichtigen, dass die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + Letrozol nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führten.</p> <p><i>Therapiemonitoring und -management</i></p> <p>Die EMA bewertet die Verträglichkeit der Ribociclib + Letrozol-Therapie wie folgt: „Die Kombination von Ribociclib mit Letrozol ist mit höheren Toxizitäten im Vergleich zu Letrozol verbunden. Die häufigste Nebenwirkung ist die Myelosuppression (Neutropenie). Dies wird jedoch nicht als großes Problem angesehen, da es mit den in der Fachinformation vorgeschlagenen Maßnahmen handhabbar ist. [...] Es gibt auch keinen Hinweis auf eine kumulative Toxizität. Daher erscheint die Sicherheit von</p>	<p>Die Nebenwirkungen (hauptsächlich Neutropenie) haben in der Studie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Ribociclib mit der vorgeschlagenen Risikominimierung, wie in der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dargelegt, akzeptabel und handhabbar“ [28]. In der Fachinformation zu Ribociclib sind zur Risikominimierung umfassende Kontrolluntersuchungen (z. B. Leberwertkontrollen vor und während der Therapie und Durchführung eines Elektrokardiogramms) vorgesehen [72]. Die unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol auftretenden Nebenwirkungen lassen sich in der Regel mittels Dosisanpassungen bzw. Unterbrechungen der Therapie behandeln [28, 72]. Die Fachinformation gibt dazu detaillierte Anweisungen. In Tabelle 3 sind die wichtigsten Empfehlungen zum Monitoring und Management spezieller Nebenwirkungen zusammengefasst.</i></p> <p><i>Abgrenzung zum Nebenwirkungsprofil der Chemotherapie</i></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung des CDK 4/6 Inhibitors Palbociclib wurde diskutiert, inwiefern das Nebenwirkungsprofil dieser Wirkstoffklasse mit dem Nebenwirkungsprofil einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar ist [27].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie und die Behandlung mit Ribociclib + Letrozol haben die Neutropenie als häufige Nebenwirkung gemeinsam. Die Neutropenien unter Ribociclib + Letrozol treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf und waren in der Studie MONALEESA-2 durch Dosisanpassungen behandelbar [28].</li> </ul>	<p>MONALEESA-2 sehr häufig zu Dosisreduktionen (46%), Einnahmeverzögerung (43%) oder einer zeitweiligen Unterbrechung der Medikation (23%) im Ribociclib-Arm geführt. Da in klinischen Studien eine, verglichen mit der Versorgungspraxis, engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Ribociclib erfolgt, werden die Nebenwirkungen auf Basis der Studienergebnisse möglicherweise unterschätzt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Häufigkeit und Schwere der Neutropenien nahmen im weiteren Behandlungsverlauf ab und führten insgesamt bei nur in 0,9 % der Patientinnen zum Therapieabbruch. Febrile Neutropenien waren selten und wurden nur bei 1,2 % der Patienten beobachtet und führten in keinem Fall zu einem Therapieabbruch unter Ribociclib. Im Gegensatz dazu treten febrile Neutropenien unter einer Chemotherapie häufig auf [74]: In einer Studie lag die Inzidenz febriler Neutropenien unter Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs bei 15,1 %, verbunden mit einer stationären Aufnahme von 7 Tagen in 90 % der Fälle [75]. Die unterschiedliche Ausprägung der Neutropenien beruht darauf, dass die zytotoxische Chemotherapie zu einer Apoptose von mononukleären Knochenmarkszellen führt. Im Gegensatz dazu bewirken CDK4/6-Inhibitoren in Knochenmarkszellen nur einen vorübergehenden Zellzyklusarrest, der nach Entzug des Wirkstoffes reversibel ist [76].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die am häufigsten verwendeten Folgechemotherapeutika waren Capecitabin und Paclitaxel. Zu den häufigsten, nicht selten Dosis-limitierenden Nebenwirkungen der zytotoxischen, Taxan-haltigen Chemotherapie gehören periphere Neuropathien [73]. In einer Studie zu Paclitaxel waren 56 % der Patientinnen von einer peripheren Neuropathie betroffen [77]. Unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol traten in der Studie MONALEESA-2 periphere Neuropathien</li> </ul>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nur bei 3,9 % der Patientinnen auf und bei 4,5 % der Patientinnen der Placebo + Letrozol-Gruppe. Es handelte sich ausschließlich um Neuropathien der Schweregrade 1 und 2, Grad 3/4-Ereignisse wurden nicht beobachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Während unter Ribociclib in der Studie MONALEESA-2 eine Alopezie in 34,4 % der Patientinnen auftrat, kam es nur in Einzelfällen zu einem vollständigen Haarverlust (1,5 %). Im Gegensatz dazu kommt es bei einigen Taxanen bei fast allen Patienten (&gt; 80 %) zu einem ausgeprägten Haarverlust, der &gt; 50 % des Haarvolumens betrifft [78].</li><li>• Mit Capecitabin behandelte Patientinnen sind häufig von einem Hand-Fuß-Syndrom betroffen [73], in einer Phase-III-Zulassungsstudie waren 60 % davon betroffen (17 % mit einem Schweregrad <math>\geq 3</math>) [79]. Das Hand-Fuß-Syndrom trat im Ribociclib + Letrozol-Arm der MONALEESA-2 Studie nur bei 1,5 % der Patientinnen auf und bei 0,3 % im Placebo-Arm.</li></ul> <p>Aus Sicht von Novartis ist daher das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib + Letrozol <u>nicht</u> mit dem einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar.</p> <p><b><u>Fazit</u></b></p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Letrozol vor.</b></li> <li>• <b>Die vom IQWiG geforderten Ereigniszeitanalysen für alle SOCs auf Ebene der schwerwiegenden (SUE) sowie schweren (Grad 3 und 4) unerwünschten Ereignisse wurden durchgeführt. Es zeigten sich keine bisher unbekanntem zusätzlichen Sicherheitsrisiken.</b></li> <li>• <b>Die beobachteten Unterschiede auf Ebene der Gesamtraten wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die substanzspezifische patientenrelevante Ereignisse (z.B. Infektionen als Folge einer Neutropenie) erfassen, ergab keine bzw. nur geringe Unterschiede zuungunsten und zugunsten von Ribociclib + Letrozol.</b></li> <li>• <b>Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + Letrozol nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</b></li> </ul>	<p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich auf Basis der verfügbaren Daten eine Vielzahl bedeutsamer Nachteile durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol feststellen. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen liegt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es wird jedoch aufgrund der deutlichen Effekte und der Tatsache, dass die Ereignisse früh im Beobachtungszeitraum auftraten, nicht davon ausgegangen, dass mögliche informative Zensierungen den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher wird für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib ist qualitativ mit dem Nebenwirkungsprofil</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li><b>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen zwar als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</b></li></ul>	einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar, insbesondere bezüglich der Myelosuppression, und unterscheidet sich deutlich vom Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>6. Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D)</b></p> <p>Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala des EQ-5D auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung. Als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung wurde dabei die obere Grenze der in der Literatur beschriebenen MID (minimal important difference) von 7 – 10 Punkten herangezogen [80]. Auch das IQWiG bestätigt in seinem Bewertungsbericht, dass es sich hierbei um einen für die Bewertung relevanten Schwellenwert handelt. Tatsächlich ist der Schwellenwert auch bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert worden [81, 82]. Dennoch ist es nach Aussagen des IQWiG nicht ausreichend, ausschließlich eine Grenze von 10 Punkten heranzuziehen und zieht entsprechend Daten aus einer in Modul 5 abgelegten MMRM-Analyse heran [31]. In der MMRM-Analyse werden die unterschiedlichen Beobachtungszeiten jedoch ggf. nicht ausreichend berücksichtigt. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse nachgereicht, in der eine Verminderung des Ausgangswertes um mindestens 7 Punkte als klinisch relevant eingestuft wurde. Das Ergebnis dieser Analyse stimmt mit dem Ergebnis der primären Analyse überein. Es wurde mit einem Hazard Ratio von 0,99 [0,72; 1,36] und einem p-Wert von 0,946 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 2).</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Eine Sensitivitätsanalyse mit der Wahl von 7 Punkten als Responsekriterium bestätigt die Angaben im Dossier. In Bezug auf den Gesundheitszustand können</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</b></p>	
<p><b>7. Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal „hormonale Therapie im (neo)adjuvanten Setting“</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert, dass für das Subgruppenmerkmal „hormonale Therapie im (neo)adjuvanten Setting“ keine Subgruppenanalysen vorgelegt wurden.</p> <p>Es wurden im Dossier alle prädefinierten Subgruppenanalysen, sowie Subgruppenanalysen nach Alter, Region und Krankheitsschwere dargestellt. Für die Operationalisierung der „Krankheitsschwere“ wurde das Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja) als relevantes Kriterium gewählt, da es sich hier um einen bekannten prognostischen Marker handelt und dies zudem das Stratifizierungsmerkmal der Randomisierung in der Studie MONALEESA-2 ist.</p> <p>Die vom IQWiG genannte Subgruppe „hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting“ wurde für diese Stellungnahme analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.</p> <p>Für die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial (insbesondere Gesamtüberleben) wurde bei einem p-Wert von &lt; 0,2 falls zutreffend neben den Ergebnissen des Interaktionstest auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen dargestellt. Für alle Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial wurden entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei früheren Nutzenbewertungen nur bei Vorliegen von Interaktions-p-Werten von &lt; 0,05 auch die einzelnen Subgruppenergebnisse betrachtet</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(siehe Modul 4). Diese Kriterien treffen für keinen der eingeschlossenen Endpunkte zu. Eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „hormonale Therapie im (neo-) adjuvanten Setting“ liegt somit nicht vor.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Die vom IQWiG geforderte Subgruppenanalyse für das Merkmal „hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting“ wird im Rahmen dieser Stellungnahme vorgelegt. Eine Effektmodifikation wurde nicht beobachtet.</b></p>	
<p><b>8. Unsicherheiten in der Schätzung der Größe der Zielpopulation</b></p> <p>Basierend auf den verfügbaren epidemiologischen Daten hat Novartis im Dossier die Zahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Ribociclib berechnet. Schwerpunkt bei der Berechnung waren Daten der deutschen Krebsregister. In Bezug auf die Schätzung der Größe der Zielpopulation vermerkt das IQWiG, dass die Schätzung „mit Unsicherheiten behaftet“ sei [31]. Diese Unsicherheiten wurden auch von Novartis im Dossier umfassend diskutiert [3]. Es gibt jedoch weder in der Literatur noch in den Krebsregistern Auswertungen und Darstellungen, die die Zielpopulation von Ribociclib – postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem HER-2-negativem Mammakarzinom – exakt abbilden. Daher können einzelne Schritte zu Über- und Unterschätzungen führen, woraus eine entsprechende Unsicherheit resultiert. Die von Novartis ermittelte Anzahl von 9648 bis 26.824 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation liegt jedoch innerhalb der Spanne der vom G-BA beschlossenen</p>	<p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation.</p> <p>Diese Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zahlen zu Palbociclib aus dem Jahr 2017 (7180 bis 34.790) [83].</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Die Schätzung der Größe der Zielpopulation ist mit einer Unsicherheit behaftet. Die Angaben liegen jedoch innerhalb der Spanne der vom G-BA beschlossenen Zahlen zu Palbociclib aus dem Jahr 2017.</b></p>	
<p><b>9. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Nutzenbewertung beruht auf der Studie MONALEESA-2, in der die Kombination aus Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen wird. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Kategorie Mortalität zeichnete sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol ab (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,118). Für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ergibt sich ein Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol aus einer annähernden Halbierung des Mortalitätsrisikos (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046). Unter der Kombination wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erreichte deutliche Verlängerung der Überlebensdauer erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV und ist der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol in der Dimension „Mortalität“ für die genannte Subgruppe als <b>beträchtlich</b> einzustufen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen</i></p> <p>In der Dimension Morbidität zeigte sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p &lt; 0,001). Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.</p> <p>Neben der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigen auch statistisch signifikant höhere Tumoransprechraten die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib, die Gesamtansprechraten war mit 42,5 % unter Ribociclib + Letrozol signifikant höher als in der Letrozol-Gruppe (28,7 %). Die Gesamtansprechraten für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant höher als im Letrozol-Arm (RR = 2,1 [1,4; 3,2]; p &lt; 0,001). Für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das bessere Ansprechen der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ist eine mögliche Erklärung für den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben dieser Subpopulation.</p> <p><i>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</i></p> <p>Für Patientinnen, im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Hinauszögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie von Relevanz, da diese mit myelosuppressiven, aber auch weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen (z.B. Neuropathien, Hand-Fuß-Syndrom) sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden ist und einen Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium signalisiert. Die Einleitung der ersten Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; p = 0,001).</p> <p><i>Symptomatik und Gesundheitszustand</i></p> <p>Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Zudem ist es Ziel der Behandlung, durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig eine</p>	



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tumorprogression zu erkennen und die Therapie umzustellen, bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Zur Bewertung des Zusatznutzens sind diese Endpunkte in der vorliegenden Indikation daher nur von eingeschränkter Aussagekraft.</p> <p>Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die Ergebnisse zu Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist daher als <b>nicht belegt</b> einzustufen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führten“ liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Letrozol vor. Die Unterschiede wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt. Diese sind transient und reversibel. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die substanzspezifische patientenrelevante Ereignisse (z.B. Infektionen als mögliche Folge einer Neutropenie) erfassen, ergab keine bzw. nur geringe Unterschiede zuungunsten und zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + Letrozol nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen deshalb als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p><b>Der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Subpopulation „Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“), der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle</b></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Patientinnen im Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als beträchtlich einzustufen.</b>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

## Anhang (Tabellen, zusätzliche Informationen, auf die im Text verwiesen wird) [84]

Tabelle 1: Metastasenstatus der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen

		MONALEESA-2	
		Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
Andere Lokalisationen	Metastase-	Patientinnen ohne Lungen und oder Lebermetastasen N (%)	Patientinnen ohne Lungen und oder Lebermetastasen N (%)
Brust	Ja	6 (1,8)	6 (1,8)
	Nein	146 (43,7)	137 (41,0)
Knochenmark	Ja	0 (0,0)	2 (0,6)
	Nein	152 (45,5)	141 (42,2)
Knochen	Ja	123 (36,8)	124 (37,1)
	Nein	29 (8,7)	19 (5,7)
Ausschließlich Knochen	Ja	69 (20,7)	78 (23,4)
	Nein	83 (24,9)	65 (19,5)
Viszeral	Ja	15 (4,5)	5 (1,5)
	Nein	137 (41,0)	138 (41,3)
Haut	Ja	11 (3,3)	5 (1,5)
	Nein	141 (42,2)	138 (41,3)
Lymphknoten	Ja	61 (18,3)	53 (15,9)
	Nein	91 (27,2)	90 (26,9)

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“, Sensitivitätsanalyse mit alternativem Responsekriterium

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
<b>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes*: VAS Score</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	83 (24,9)	75 (22,5)
Median in Monaten [95%-KI]	30,4 [27,7; n. e.]	28,0 [27,6; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	0,99 [0,72; 1,36]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,946	

\* Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.  
<sup>†</sup> Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines COX-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein)  
<sup>‡</sup> Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein)  
 Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D, European Quality of Life – 5 Dimensions; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, visuelle Analogskala

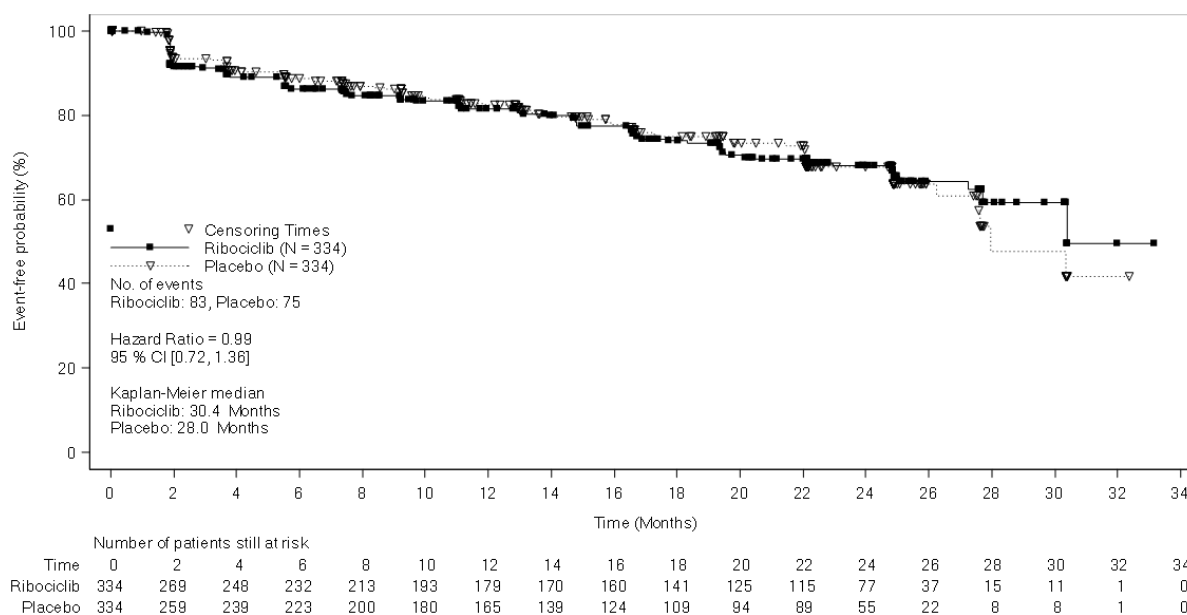


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im EQ-5D-VAS-Score (Response-Kriterium: Verschlechterung um mindestens 7 Punkte)

Tabelle 3: Dosisanpassung und Management spezifischer unerwünschter Ereignisse von Ribociclib (entsprechend Tabellen 2 – 5 der Fachinformation)

<b>Dosisanpassung und Management spezifischer unerwünschter Ereignisse</b>				
<b>Neutropenie</b>				
Grad 1	Grad 2	Grad 3		Grad 4
<b>Nicht febril</b>		<b>Febril*</b>		
Keine Dosisanpassung erforderlich	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali® auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen.  Bei erneutem Auftreten einer Grad 3-Toxizität: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2, dann Behandlung mit Kisqali® wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali® wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2.  Behandlung mit Kisqali® wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	
<b>Hepatobiliäre Ereignisse</b>				
Grad 1	Grad 2	Grad 3		Grad 4
<b>Erhöhung von AST und/oder ALT im Vergleich zum Ausgangswert, ohne Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als 2 x ONG</b>				
Grad 1: Keine Dosisanpassung erforderlich	Ausgangswert < Grad 2: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann Behandlung mit Kisqali® auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen Wird Grad 2 erneut erreicht, Behandlung mit Kisqali® mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.  Ausgangswert Grad 2: Keine Dosisunterbrechung.	Dosisunterbrechung von Kisqali® bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann auf der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.  Wird Grad 3 erneut erreicht, Kisqali® absetzen.	Kisqali® absetzen	
<b>Gleichzeitige Erhöhung von AST und/oder ALT zusammen mit einer Zunahme des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase</b>				
Wenn bei Patientinnen unabhängig vom Grad des Ausgangswerts eine Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 x ONG und von Gesamtbilirubin auf > 2 x ONG auftritt, ist Kisqali® abzusetzen.				
<b>QT-Verlängerung</b>				
EKG mit QTcF > 480 ms	<ol style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis sollte unterbrochen werden</li> <li>Verbessert sich die QTcF-Verlängerung auf &lt; 481 ms, die Behandlung auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen.</li> <li>Liegt die QTcF erneut bei ≥ 481 ms, die Dosis aussetzen, bis QTcF &lt; 481 ms fällt, und anschließend die Behandlung mit Kisqali® mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.</li> </ol>			
EKG mit QTcF > 500 ms	Liegt die QTcF bei mindestens 2 unterschiedlichen EKG-Messungen über 500 ms, ist Kisqali® vorübergehend abzusetzen, bis QTcF bei < 481 ms liegt. Anschließend kann die Behandlung mit Kisqali® mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden.  Im Fall einer Verlängerung des QTcF-Intervalls auf mehr als 500 ms oder einer Veränderung um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert in Kombination mit Torsades de Pointes, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie muss Kisqali® dauerhaft abgesetzt werden.			

<b>Dosisanpassung und Management spezifischer unerwünschter Ereignisse</b>			
<b>Andere Toxizitäten</b>			
<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Keine Dosisanpassung erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich.		Aussetzen der Behandlung bis zur Erholung zu Grad $\leq 1$ , dann Wiederaufnahme der Behandlung (gleiche Dosis) Bei Wiederauftreten von Stufe-3-Toxizitäten, Weiterbehandlung mit der nächst niedrigen Dosis.	Kisqali <sup>®</sup> absetzen
<p>Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) v. 4.03</p> <p>*Neutropenie Grad 3 mit einmaliger Körpertemperatur von <math>&gt; 38,3</math> °C (oder über 38 °C für mehr als eine Stunde und/oder bei gleichzeitiger Infektion)</p> <p>Abkürzungen: ANC = Gesamtzahl der Neutrophilen; AST =Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase; EKG = Elektrokardiogramm; ms = Millisekunden; ONG = obere Normgrenze; UNG = untere Normgrenze; ONG = obere Normgrenze</p>			



Tabelle 4: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgeschlüsselt nach SOCs, Ereigniszeitanalysen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	12 (3,6)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	12,00 [1,56; 92,25]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,002	
<b>Herzerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	6 (1,8)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	5,21 [0,63; 43,46]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,089	
<b>Augenerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	-*	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,286	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	20 (6,0)	9 (2,7)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	2,10 [0,95; 4,61]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,059	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	9 (2,7)	2 (0,6)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	4,11 [0,89; 19,03]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,050	
<b>Erkrankungen der Leber und Gallenblase</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	8 (2,4)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	7,72 [0,96; 61,71]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,023	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	-*	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,267	

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	19 (5,7)	9 (2,7)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,88 [0,85; 4,17]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,113	
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	7 (2,1)	7 (2,1)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	0,85 [0,30; 2,44]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,762	
<b>Untersuchungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	10 (3,0)	2 (0,6)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	4,61 [1,01; 21,09]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,030	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	8 (2,4)	4 (1,2)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,84 [0,55; 6,12]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,313	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	9 (2,7)	2 (0,6)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	4,14 [0,89; 19,20]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,048	
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	6 (1,8)	4 (1,2)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,41 [0,40; 4,98]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,597	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	10 (3,0)	7 (2,1)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,33 [0,51; 3,51]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,557	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (0,9)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	2,72 [0,28; 26,15]	

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
p-Wert <sup>‡</sup>	0,368	
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	4 (1,2)	2 (0,6)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,68 [0,31; 9,27]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,546	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	15 (4,5)	8 (2,4)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,76 [0,75; 4,16]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,191	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	4 (1,2)	0 (0,0)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	- *	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,057	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	4 (1,2)	2 (0,6)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,83 [0,33; 10,07]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,479	
<p>* Zu wenig Ereignisse (0 Events in einer der beiden Behandlungsgruppen, Hazard Ratio nicht sinnvoll berechenbar)</p> <p>† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines COX-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein)</p> <p>‡ Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein)</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; SOC, Systemorganklasse; SUE, schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>		

Tabelle 5: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3/4) aufgeschlüsselt nach SOC, Ereigniszeitanalysen

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3/4) nach SOC Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	178 (53,3)	9 (2,7)
Median in Monaten [95%-KI]	13,1 [6,4; 20,7]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	26,89 [13,76; 52,56]	
p-Wert <sup>‡</sup>	< 0,001	
<b>Herzerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	6 (1,8)	2 (0,6)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	2,77 [0,56; 13,76]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,194	
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,3)	0 (0,0)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	-*	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,448	
<b>Augenerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (0,9)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	2,62 [0,27; 25,23]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,386	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	45 (13,5)	11 (3,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	4,02 [2,08; 7,77]	
p-Wert <sup>‡</sup>	p < 0,001	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	24 (7,2)	7 (2,1)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [31,5.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	3,32 [1,43; 7,71]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,003	
<b>Erkrankungen der Leber und Gallenblase</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	9 (2,7)	2 (0,6)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	4,21 [0,91; 19,49]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,046	

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	1(0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	-*	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,267	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	26 (7,8)	9 (2,7)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	2,67 [1,25; 5,71]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,008	
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	7 (2,1)	7 (2,1)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	0,83 [0,29; 2,37]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,722	
<b>Untersuchungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	127 (38,0)	27 (8,2)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [26,7.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	5,47 [3,61; 8,29]	
p-Wert <sup>‡</sup>	< 0,001	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	36 (10,8)	15 (4,5)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	2,34 [1,28; 4,27]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,004	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	21 (6,3)	19 (5,8)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	0,98 [0,53; 1,83]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,951	
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	6 (1,8)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	5,28 [0,63; 44,01]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,085	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	14 (4,2)	13 (3,9)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	0,99 [0,46; 2,11]	

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3/4) nach SOC Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
p-Wert <sup>‡</sup>	0,978	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	4 (1,2)	2 (0,6)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,83 [0,33; 10,00]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,481	
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (0,9)	3 (0,9)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	0,93 [0,19; 4,64]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,934	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,3)	1 (0,3)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	0,96 [0,06; 15,37]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,977	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	16 (4,8)	8 (2,4)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,92 [0,82; 4,49]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,125	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	10 (3,0)	0
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	-*	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,002	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	45 (13,5)	43 (13,0)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	0,97 [0,64; 1,48]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,898	
<sup>*</sup> Zu wenig Ereignisse (0 Events in einer der beiden Behandlungsgruppen, Hazard Ratio nicht sinnvoll berechenbar) <sup>†</sup> Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines COX-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein) <sup>‡</sup> Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein) Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; SOC, Systemorganklasse; SUE, schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Tabelle 6: Zeit bis zum Eintreten bzw. Dauer der Neutropenie in Tagen

Dauer der unerwünschten Ereignisse Datenschnitt 4. Januar 2017	MONALEESA-2					
	Ribociclib + Letrozol (n = 334)			Placebo + Letrozol (n = 330)		
<b>Neutropenie</b>						
	m	n	Median [Spanne]	m	n	Median [Spanne]
Zeit bis zu ≥ Grad 3 Neutropenie	328	204	29 [13; 838]	326	5	85 [15; 645]
Dauer der ≥ Grad 3 Neutropenie	204	199	15 [2; 95]	5	5	10 [5; 34]
Die Mediane sind in Tagen angegeben. m = bewertbare Patienten; n = Patienten mit Ereignis Abkürzungen: UE, unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Tabelle 7: Subgruppenanalysen „Hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting“

Subgruppenanalyse nach hormonaler Vorbehandlung im neoadjuvanten Setting	MONALEESA-2 Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
Endpunkt	Interaktions-p-Wert*
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	0,507
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b>	0,542
<b>Krankheitssymptomatik EORTC QLQ-C30</b>	
Fatigue	0,261
Dyspnoe	0,807
Schmerzen	0,618
Schlaflosigkeit	0,466
Appetitverlust	0,685
Übelkeit/Erbrechen	0,239
Obstipation	0,250
Diarrhö	0,733
<b>Krankheitssymptomatik EORTC BR-23</b>	
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,394
Brustsymptome	0,739
Armsymptome	0,672
Belastung durch Haarausfall	1,000
<b>Gesundheitszustand EQ-5D VAS</b>	0,338
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30</b>	
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	0,322

Subgruppenanalyse nach hormonaler Vorbehandlung im neoadjuvanten Setting	MONALEESA-2 Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
Endpunkt	Interaktions-p-Wert*
Körperliche Funktion	0,205
Rollenfunktion	0,473
Emotionale Funktion	0,858
Kognitive Funktion	0,660
Soziale Funktion	0,535
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-BR23</b>	
Körperbild	0,693
Sexuelle Funktion	0,432
Sexueller Genuss	0,937
Zukunftsperspektive	0,138
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3/4)</b>	0,583
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	0,288
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</b>	0,829

\*Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung\*Subgruppenvariable

Tabelle 8: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben (SOC, PT)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol N (%)	Placebo + Letrozol N(%)
<b>Alle SOCs</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	56 (16,8)	13 (3,9)
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (0,9)	0
<b>PT</b>		
Neutropenie	3 (0,9)	0
Leukopenie	1 (0,3)	0
<b>Herzerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Vorhofflimmern	1 (0,3)	0
Pericarderguss	1 (0,3)	0
Vorhofflattern	0	1 (0,3)



<b>Augenerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (0,6)	0
<b>PT</b>		
Trockenes Auge	1 (0,3)	0
Augenreizung	1 (0,3)	0
Tränensekretion verstärkt	1 (0,3)	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	10 (3,0)	0
<b>PT</b>		
Erbrechen	8 (2,4)	0
Übelkeit	3 (0,9)	0
Durchfall	2 (0,6)	0
Duodenalperforation	1 (0,3)	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (0,6)	0
<b>PT</b>		
Fatigue	1 (0,3)	0
Plötzlicher Tod	1 (0,3)	0
<b>Erkrankungen der Leber und Gallenblase</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	4 (1,2)	0
<b>PT</b>		
Hepatotoxizität	2 (0,6)	0
Autoimmune Hepatitis	1 (0,3)	0
Leberzellschädigung	1 (0,3)	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (0,6)	0
<b>PT</b>		
Pneumonie	1 (0,3)	0
Sepsis	1 (0,3)	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	0	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Subdurales Hämatom	0	1 (0,3)
<b>Untersuchungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	18 (5,4)	4 (1,2)
<b>PT</b>		
ALT-Werte erhöht	15 (4,5)	1 (0,3)
AST-Werte erhöht	9 (2,7)	2 (0,6)
Gewichtsabnahme	1 (0,3)	0

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol N (%)	Placebo + Letrozol N(%)
Bilirubin im Blut erhöht	0	1 (0,3)
QT-Zeit-Verlängerung im EKG	0	1 (0,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (0,6)	0
<b>PT</b>		
Verminderter Appetit	2 (0,6)	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	3 (0,9)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Knochenschmerzen	2 (0,6)	0
Gelenksteifigkeit	1 (0,3)	0
Muskuloskeletale Schmerzen	0	1 (0,3)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,3)	0
<b>PT</b>		
Blasenkrebs	1 (0,3)	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Kopfschmerzen	2 (0,6)	0
Epilepsie	0	1 (0,3)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,3)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Depression	1 (0,3)	0
Alkoholmissbrauch	0	1 (0,3)
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,3)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,3)	0
Nierenversagen	0	1 (0,3)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	5 (1,5)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Akutes Atemwegsversagen	1 (0,3)	0
Dyspnoe	1 (0,3)	0

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol N (%)	Placebo + Letrozol N(%)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,3)	0
Lungeninfiltration	1 (0,3)	0
Lungenembolie	1 (0,3)	0
Sinusschmerzen	1 (0,3)	0
Pleuraerguss	0	1 (0,3)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	5 (1,5)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Alopezie	1 (0,3)	0
Juckreiz	1 (0,3)	0
Ausschlag	1 (0,3)	1 (0,3)
Hauttoxizität	1 (0,3)	0
Hautulkus	1 (0,3)	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	1 (0,3)	1 (0,3)
<b>PT</b>		
Bluthochdruck	1 (0,3)	1 (0,3)

## Literaturverzeichnis

1. Murphy CG, Dickler MN (2015): The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. *Oncologist*; 20(5):483-90.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2016-B-114; Dossierbewertung 2017-09-15-D-307 Ribociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs.
3. Novartis Pharma GmbH (2017): Ribociclib; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A. [Zugriff: 20.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2077/2017-08-24\\_Modul3\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2077/2017-08-24_Modul3_Ribociclib.pdf).
4. Tumorregister München (2017): ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf).
5. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. (2011): Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Research and Treatment*; 128(3):795-805.
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2017): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs; Alle aktuellen Empfehlungen 2017. [Zugriff: 08.03.2017]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO\\_deutsch/PDF\\_Gesamtdatei\\_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen\\_2017.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen_2017.pdf).
7. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. (2017): 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*; 28(1):16-33.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2017): Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: [http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@\\_@view/html/index.html](http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@_@view/html/index.html).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation). [Zugriff: 08.06.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20\\_DMP-A-RL\\_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs.pdf).
10. Leitlinienprogramm Onkologie (2017): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [Zugriff: 27.12.2017]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf).
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 3.2017.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2009 (Update 2017)): Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cq81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-975683850181>.
13. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. (2016): Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*; 34(25):3069-103.

14. AstraZeneca GmbH (1996): Arimidex® 1 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2014 [Zugriff: 09.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. (2000): Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of Clinical Oncology*; 18(22):3748-57.
16. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. (2000): Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *Journal of Clinical Oncology*; 18(22):3758-67.
17. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, Garin AM, Brinca S, Chow L, et al. (2013): Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 31(2):195-202.
18. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. (2016): Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*; 388(10063):2997-3005.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau, Abschlussbericht, A10-03. [Zugriff: 23.11.2016]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A10-03\\_Abschlussbericht\\_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf](http://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf).
20. Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE, et al. (2012): Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. *Cancer*; 118(1):241-7.
21. Novartis Pharma GmbH (1997): Femara® 2,5 mg; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. (2013): A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treatment Reviews*; 39(5):457-65.
23. Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES (2010): Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene*; 29(28):4018-32.
24. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. (2005): Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*; 12(4):721-47.
25. O'Sullivan CC (2015): Overcoming Endocrine Resistance in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer-The Emerging Role of CDK4/6 Inhibitors. *International Journal of Cancer and Clinical Research*; 2(4)
26. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA (2005): Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*; 10(9):665-85.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017\\_04\\_11\\_Wortprotokoll\\_Palbociclib\\_D-264.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf).

28. European Medicines Agency (EMA) (2017): Kisqali - European Public Assessment Report (EPAR). [Zugriff: 24.11.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004213/WC500233999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf).
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. (2016): Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine; 375(18):1738-48.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0. [Zugriff: 13.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 567: Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ribociclib-D-307.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf).
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 5.0 Version 1.0 vom 10.07.2017 [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_DWA-Entwurf-fuer-Version-5-0\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-5-0_V1-0.pdf).
33. Braun S, Kiechle M, Harbeck N (2002): Mammakarzinom; Biologische Grundlagen, Klassifikation und prognostische Faktoren. Internist; 43(3):329-39.
34. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH (2010): Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. Annals of Oncology; 21(11):2169-74.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab. [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf).
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Indacaterol/Glycopyrronium. [Zugriff: 19.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_2013-11-15-D-081\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_BAnz.pdf).
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidiniumbromid/Formoterol [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid-Formoterol\\_2015-02-01-D-155\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155_BAnz.pdf).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cabozantinib. [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3084/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Cabozantinib\\_2014-08-01-D-121\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3084/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_TrG.pdf).
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 460; Eribulin (Liposarkom) – Addendum zum Auftrag A16-31

- [Zugriff: 13.07.2017]. URL: [http://www.igwig.de/download/A16-65\\_Eribulin\\_Addendum-zum-Auftrag-A16-31.pdf](http://www.igwig.de/download/A16-65_Eribulin_Addendum-zum-Auftrag-A16-31.pdf).
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid/Formoterol. [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3276/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid-Formoterol\\_2015-02-01-D-155\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3276/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155_TrG.pdf).
  41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Indacaterol/Glycopyrronium. [Zugriff: 19.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2791/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_2013-11-15-D-081\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2791/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_TrG.pdf).
  42. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2012): Nationale Versorgungsleitlinie COPD. [Zugriff: 28.12.2017]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/archiv/copd-vers1.9-lang.pdf>.
  43. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. (2017): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 195(5):557-82.
  44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept. [Zugriff: 19.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2461/2013-08-15\\_AM-RL-XII\\_Aflibercept\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2461/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf).
  45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich). [Zugriff: 28.11.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4660/2017-11-17\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-291\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4660/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_TrG.pdf).
  46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223-dichlorid. [Zugriff: 21.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2868/2014-06-19\\_AM-RL-XII\\_Radium-223\\_2014-01-01-D-094\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2868/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_TrG.pdf).
  47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. [Zugriff: 20.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin\\_Tenofoviralfenamid\\_D-228\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf).
  48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von

- Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil. [Zugriff: 28.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-252\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf).
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab. [Zugriff: 28.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_2015-07-15-D-176\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf).
  50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. [Zugriff: 28.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Nintedanib\\_2015-01-01-D-147\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf).
  51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib [Zugriff: 28.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf).
  52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 28.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_Nierenzellkarzinom\\_D-230\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf).
  53. Leone BA, Vallejo CT, Romero AO, Machiavelli MR, Perez JE, Leone J, et al. (2017): Prognostic impact of metastatic pattern in stage IV breast cancer at initial diagnosis. Breast cancer research and treatment; 161(3):537-48.
  54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05\\_AM-TL-XII\\_Afatinib\\_2015-05-15-D-163\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_BAnz.pdf).
  55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05\\_AM-TL-XII\\_Afatinib\\_2015-05-15-D-163\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf).
  56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 09.12.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4074/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_nAWG\\_D-234\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4074/2016-12-01_AM-RL-XII_Eribulin_nAWG_D-234_TrG.pdf).
  57. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD (2013): Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment; 142(3):603-9.



58. Li L, Pan Z (2017): Progression-Free Survival and Time to Progression as Real Surrogate End Points for Overall Survival in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of 37 Trials. *Clinical Breast Cancer*:Article in press.
59. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS.
60. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Ergänzungen zur Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib [Zugriff: 22.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf).
62. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2017): Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Palbociclib veröffentlicht am 1. März 2017; Vorgangsnummer 2016-12-01-D-264; IQWiG Bericht Nr. 491. [Zugriff: 21.12.2017]. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Palbociclib%20DGHO%20Stellungnahme%2020170322.pdf>.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): IQWiG-Berichte Nr. 112; Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 29.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023\\_Abirateronacetat\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): IQWiG-Berichte – Nr. 113; Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 27.02.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004\\_Fingolimod\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): IQWiG-Berichte – Nr. 107; Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 10.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A11-17\\_Boceprevir\\_Nutzenbewertung\\_gemaess\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf).
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte – Nr. 151; Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 13.02.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13\\_A12-15\\_Crizotinib\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf).
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte – Nr. 169; Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. [Zugriff: 10.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A13-09\\_Vandetanib\\_Erneute-Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A13-09_Vandetanib_Erneute-Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte – Nr. 160; Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 10.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A13-06\\_Abirateronacetat\\_neues\\_Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A13-06_Abirateronacetat_neues_Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid [Zugriff: 02.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-193\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf).

70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab. [Zugriff: 28.11.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-232\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf).
71. Novartis Pharma GmbH (2016): Studienbericht (Interimsanalyse) der Studie MONALEESA-2.
72. Novartis Pharma GmbH (2017): Kisqali® 200 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 22.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
73. Leitlinienprogramm Onkologie (2017): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. [Zugriff: 28.12.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-054OLI\\_S3\\_Supportiv\\_2017-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf).
74. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. (2015): Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*; 33(28):3199-212.
75. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, et al. (2015): Risk and Consequences of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients With Metastatic Solid Tumors. *Journal of Oncology Practice*; 11(1):47-54.
76. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. (2016): Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clinical Cancer Research*; 22(8):2000-8.
77. European Medicines Agency (EMA) (2008): Assessment Report for Abraxane (EPAR). [Zugriff: 27.12.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000778/WC500020433.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000778/WC500020433.pdf).
78. Sanofi GENZYME (1995): TAXOTERE 20mg/1ml, TAXOTERE 80mg/4ml, TAXOTERE 160mg/8ml Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
79. European Medicines Agency (EMA) (2005): Xeloda, EPAR, Scientific Discussion. [Zugriff: 27.12.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000316/WC500058145.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000316/WC500058145.pdf).
80. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*; 5:70.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 06.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib-neues%20AWG\\_2015-10-01-D-182\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf).
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib [Zugriff: 06.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Trametinib\\_2015-10-01-D-183\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf).

83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. [Zugriff: 22.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf).
84. Novartis Pharma GmbH (2018): Zusätzliche Analysen, die von Novartis für die Stellungnahme durchgeführt wurden.

## 5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	02.01.2018
Stellungnahme zu	Ribociclib/Kisqali®
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der nicht-taxan-basierte Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik Halaven® (Wirkstoff Eribulin) in Deutschland.</p> <p>Eines der Anwendungsgebiete von Halaven® lautet:</p> <p>„HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ (EisaiEuropeLtd 2017).</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Kisqali® (Wirkstoff Ribociclib) als neu zugelassenem Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p>Im Bericht Nr. 567 des IQWiG zu Ribociclib wird seitens des Instituts ausgeführt, dass das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) in der vorliegenden Operationalisierung kein patientenrelevanter Endpunkt sei. Auf Seite 42 des Berichts finden sich einige Erläuterungen, warum aus der Sicht des IQWiG das PFS nicht als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen sei.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden.</p>

Demgegenüber führt der pharmazeutische Unternehmer unter Bezugnahme der Ergebnisse des zweiten Datenschnitts der direkt vergleichenden Studie MONALEESA-2 aus, dass die Ergebnisse für den Endpunkt PFS einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Ribociclib + Letrozol gegenüber (Placebo+) Letrozol (HR [95%-KI]: 0,57 [0,46; 0,70];  $p < 0,001$ ) zeigen. Das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben, konnte im Ribociclib + Letrozol-Arm um 43% im Vergleich zur alleinigen Letrozol-Therapie gesenkt werden. Das mediane PFS im Ribociclib + Letrozol-Arm war gegenüber dem Vergleichsarm um 9,3 Monate verlängert (25,3 vs. 16,0 Monate).

Der pharmazeutische Unternehmer sieht in der vorgelegten Nutzenbewertung für Ribociclib in Kombination mit Letrozol eine nicht nur statistisch signifikante, sondern eben auch klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Im Modul 4 des Dossiers führt der pharmazeutische Unternehmer unter anderem aus, dass eine Tumorprogression direkte und unmittelbare Konsequenzen hat, die sowohl als therapierelevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. So haben Studien gezeigt, dass alleine durch das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können. Des Weiteren wurde in einer Patientenpräferenz-Studie das PFS als nach dem Gesamtüberleben zweitwichtigstes Behandlungsergebnis von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs eingestuft. Zudem konnte der pharmazeutische Unternehmer in einer im Dossier vorgelegten Validierungsstudie im Anwendungsgebiet HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom auf Basis metaanalytischer Zusammenfassungen von randomisierten Studien auf Endpunktebene eine statistisch signifikante Korrelation zwischen PFS bzw. Time to Progression (TTP) und Gesamtüberleben zeigen, weshalb das PFS als valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben betrachtet werden kann.

In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.

Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.

Ein Progress – also eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer 2009) – kann für die Patientin unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für die Patientin mit sofortiger Angst verbunden sein. Dies bedeutet für die Patientin, dass sie wie im vorliegenden Beispiel über einen Zeitraum von im Median 9,3 Monaten bei der Behandlung mit Ribociclib + Letrozol durch ihren Arzt nicht über ein Fortschreiten ihrer Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls direkt erlebbaren, Auswirkungen informiert werden muss. Nicht zuletzt bleibt der Patientin hierdurch eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart. Auch wegen der für die Patientin direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012). Diese Meinung wird von diversen Fachgesellschaften geteilt, so z.B. der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO 2013). Konkret hat die DGHO dazu im Nutzenbewertungsverfahren für Palbociclib (Ibrance®) – einem Vertreter der gleichen Wirkstoffklasse

wie Ribociclib – in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms Stellung bezogen. So schreibt die DGHO in ihrer Stellungnahme (DGHO 2017): „Beim HR-positiven Mammakarzinom sehen wir den patientenrelevanten Nutzen des Endpunktes progressionsfreies Überleben in der Vermeidung oder Verzögerung zytostatischer Mono- oder Kombinationstherapie als nächstfolgender Therapielinie. Zytostatische Therapie ist mit deutlich stärkeren Nebenwirkungen belastet. Vor allem lang anhaltende Nebenwirkungen wie Neurotoxizität schränken die Lebensqualität nachhaltig ein.“

Daher sollte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs Ergebnisse zum PFS als patientenrelevant anerkennen und diese entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigen.



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib". Verfügbar unter: [https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme\\_ado\\_iqwig\\_vemurafenib\\_final.pdf](https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf). Aufgerufen am: 21.12.2017.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). Aufgerufen am: 21.12.2017
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2017. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Palbociclib veröffentlicht am 1. März 2017 Vorgangsnummer 2016-12-01-D-264 IQWiG Bericht Nr. 491. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Palbociclib%20DGHO%20Stellungnahme%2020170322.pdf>. Aufgerufen am: 21.12.2017
4. Eisai Europe Ltd 2017. Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand August 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
5. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer. 45 (2), S. 228–47.
6. European Medicines Agency (EMA) 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf). Aufgerufen am: 21.12.2017.

### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Datum	29. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	<i>Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. geben wir zur Dossierbewertung A17-45 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare („incurable but treatable“) Erkrankung [1]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) [1].</p> <p>Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlung daher Konsens, dass eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist,</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sofern keine starke Symptomatik besteht oder eine viszerale Krise droht [1–4].</p> <p>Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen, Fulvestrant) eingesetzt werden. Eine endokrine Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer kann durch Einsatz von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) in der Wirksamkeit gesteigert werden [5, 6]. Diese überlegene Wirksamkeit in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie erhaltener Lebensqualität haben zur Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen geführt [1–4]</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens des CDK4/6 Inhibitors Ribociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>1) Mortalität</b></p> <p><i>Das IQWiG sieht zwischen den Behandlungsarmen keinen Unterschied beim Endpunkt Gesamtüberleben:</i></p> <p><i>Mortalität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> </ul> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien beim metastasierten Mammakarzinom ist das Gesamtüberleben (overall survival; OS) nur vordergründig</p>	<p>Das mediane Überleben wurde aufgrund der relativ geringen Anzahl an Ereignissen (116 Todesfälle) noch nicht erreicht, die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht aus.</p> <p>Weitere Analysen zum Gesamtüberleben sind nach 300 und 400 Todesfällen geplant.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren noch unreifen Daten daher kein Zusatznutzen durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein valider Endpunkt. Wenn bei einer metastasierten Erkrankung mehrere weitere Therapielinien nach Progress zur Verfügung stehen, ist das Gesamtüberleben nicht mehr ein verlässlicher Indikator der Therapieeffektivität in klinischen Studien [7]. So konnte klar gezeigt werden, dass ein langes Überleben nach Progress (survival postprogression, SPP) den Effekt einer Behandlung auf das Gesamtüberleben überlagert [8]. Die Autoren argumentierten, dass das OS nur dann ein sinnvoller primärer Endpunkt für klinische Studien ist, wenn das SPP kurz (&lt;12 Monate) ist. In der klinischen Realität ist das SPP nach der ersten Therapielinie bei der Mehrzahl der Patientinnen mit einem Mammakarzinom durch die Vielzahl an sequentiell applizierten Therapien allerdings erheblich länger, so dass es in frühen Therapielinien speziell bei HR-positiven Patientinnen kaum möglich ist, einen Vorteil für das OS in Studien zu zeigen [9]. Demgegenüber ist das progressionsfreie Überleben (progression-free survival; PFS) ein akzeptierter Endpunkt für Studien beim metastasierten Mammakarzinom unter der Voraussetzung einer substantiellen Verbesserung und eines günstigen Verhältnisses von Nutzen und Risiko [10]. Über diese theoretischen Erwägungen hinaus kann sich für die Patientin ein Fortschreiten</p>	



Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Erkrankung negativ auf die Lebensqualität auswirken und eine Verzögerung der Progression somit die Lebensqualität verbessern [11]. In einer Befragung von 282 Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom konnten Hurvitz et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verlängerung des PFS und einer verbesserten Lebensqualität zeigen [12]. Dies deckt sich mit den Erfahrungen <i>in praxi</i> bei der Behandlung metastasierter Brustkrebspatientinnen.</p> <p>Die Größenordnung der Verlängerung des PFS durch Hinzunahme des CDK4/6 Inhibitors Ribociclib zu Letrozol als erste endokrine Therapielinie (MONALEESA-2 [5] mit der Hazard Ratio [HR] 0,56, die sich über alle klinisch relevanten Subgruppen erstreckt, ist deutlich ausgeprägter als die durch Letrozol erreichte Zeit bis zum Progress (TTP) verglichen mit Tamoxifen [13] (HR 0,7). Anastrozol, vom IQWiG ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie in der endokrinen Erstlinientherapie aufgeführt, zeigte lediglich in einer [14], nicht aber in einer weiteren [15] Studie ein längeres TTP als der damalige Standard Tamoxifen. Selbst wenn man Fulvestrant in adäquater Dosierung (500 mg q4w) mit Anastrozol vergleicht, zeigt sich eine deutlich</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geringere Verlängerung des PFS durch Fulvestrant [16] (HR 0,8). In einer aktuellen Metaanalyse zur endokrinen Erstlinientherapie (n=3.492) wurden sowohl Letrozol als auch Fulvestrant als effektivste endokrine Monosubstanzen in der Erstlinientherapie genannt [17]. Diese genannten Studien, die den derzeitigen Therapiestandard in der endokrinen Erstlinientherapie bei HR-positiven HER2-negativen postmenopausalen Patientinnen definieren, hatten alle zwar ein verlängertes TTP oder PFS aber kein signifikant gesteigertes Gesamtüberleben verglichen mit der jeweiligen Vergleichstherapie. In einer Cochrane Metaanalyse zeigte sich für Aromatasehemmer in der endokrinen Erstlinientherapie ebenfalls nur ein Vorteil für das PFS, nicht aber für das Gesamtüberleben [18].</p> <p>Berücksichtigte man das Gesamtüberleben als einzig relevantes Maß der Effektivität einer Substanz wie vom IQWiG postuliert, konnte bei HR-positiven metastasierten Mammakarzinompatientinnen bislang lediglich Tamoxifen verglichen mit Megestrolacetat in einer Phase III Studie einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen [19]. Bei dieser Studie muss allerdings berücksichtigt werden, dass zum einen das</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überleben nur in einer adjustierten, nicht aber in einer nicht-adjustierten Analyse signifikant war und dass zum anderen nicht nur Patientinnen in der ersten Therapielinie behandelt wurden. In einer späteren Phase III Studie, in der ausschließlich Patientinnen in der ersten Therapielinie berücksichtigt wurden, zeigte Tamoxifen jedoch keinen Überlebensvorteil verglichen mit hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat [20].</p> <p>Dies verdeutlicht, dass im Rückblick auf mehr als drei Dekaden randomisierter Phase III Studien bei postmenopausalen HR-positiven Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom in der Erstlinientherapie weder Tamoxifen noch Aromatasehemmer oder Fulvestrant einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben zeigen konnten. Dies erklärt sich dadurch, dass durch Wechsel auf eine andere endokrine Substanzklasse das Überleben nach Progress und somit letztlich das Gesamtüberleben verlängert wird. In den Zeiten effektiver sequentieller endokriner Therapien bei Progress, wie es von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird [2, 4], ist es daher sehr unwahrscheinlich, dass der vom</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG eingeforderte Vorteil für das Gesamtüberleben in der endokrinen Erstlinientherapie mit CDK4/6 Inhibitoren [5, 6] überhaupt erreicht werden kann.</p> <p><i>Das IQWiG betrachtet das PFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben:</i></p> <p>Der pU legt im Dossier außerdem Analysen vor, um progressionsfreies Überleben (PFS) als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu validieren. Die Vorgehensweise des pU ist jedoch nicht geeignet, die Validität von PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung PFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival; PFS) ist während der Behandlung ein Maß für die Wirkung der Medikation auf das Tumorwachstum, allerdings kein Surrogat für das OS [21]. Auch in einem aktuellen Review konnte kein verlässlicher Surrogatparameter für des OS beim Mammakarzinom gezeigt werden [22]. In einer Metaanalyse bei metastasierten Mammakarzinompatientinnen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in der ersten Therapielinie (p=0.90), lediglich</p>	<p>Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Das verlängerte PFS unter</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in späteren Therapielinien konnte das PFS als Surrogat für das OS verwendet werden (p&lt;0.001) [23]. Dennoch ist das PFS ein international akzeptierter Endpunkt für Studien beim metastasierten Mammakarzinom unter der Voraussetzung einer substantiellen Verbesserung und eines günstigen Verhältnisses von Nutzen und Risiko bzw. eines fehlenden Schadens [10]. Auch wenn das PFS kein ideales Surrogat für das OS ist, hat es jedoch <i>in praxi</i> aus Perspektive der Patientinnen eine große Bedeutung [12].</p> <p>Insgesamt muss man für die publizierte Studie mit Ribociclib [5] ähnlich wie für Palbociclib [6] beim HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom eine klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der gewählten Vergleichstherapie (Letrozol) konstatieren. Die Stärke dieser Aussage wird durch die Homogenität der Effekte zwischen unterschiedlichen CDK4/6 Inhibitoren gestützt [5, 6]. Diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um ~10 Monate über alle Subgruppen hinweg hat dazu geführt, dass die Kombination aus CDK4/6 Inhibitoren mit einem Aromatasehemmer beim endokrin</p>	<p>Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Inwieweit sich das unter Ribociclib</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sensitiven oder resistenten Mammakarzinom in nationale und internationale Konsensusempfehlungen aufgenommen wurde [1, 4].</p> <p><b>Daher können wir die Ansicht des IQWiG, zur Bewertung der MONALEESA-2 Studie nur das OS und nicht das PFS zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen.</b></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Wir schlagen vor, die substantielle Verlängerung des PFS in der Bewertung mit zu berücksichtigen und sehen Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ribociclib.</b></p>	<p>verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>2) Morbidität</b></p> <p><i>Das IQWiG sieht bezüglich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität keinen Unterschied zwischen Ribociclib + Letrozol und Placebo + Letrozol:</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Morbidität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> </ul> <p>Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) erfasst. In keiner der Symptomskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	



Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesundheitszustand</li> </ul> <p>Der Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) erfasst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Es ist Konsens, dass deutlich symptomatische Patientinnen nicht mit einer endokrinen Therapie, sondern einer Chemotherapie zum Erzielen einer raschen Remission und Symptomkontrolle behandelt werden [1–4]. Selbst der Vergleich unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle zeigt trotz unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil in der</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstlinie zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität [24, 25]. In der endokrinen Erstlinientherapie liegt bei der Mehrzahl der Patientinnen keine ausgeprägte Symptomatik oder eine relevante Einschränkung der Lebensqualität vor, so dass Unterschiede in Symptomatik und Lebensqualität zwischen unterschiedlichen Therapien mit den derzeit vorliegenden Instrumenten nur sehr schwer zu detektieren sind. Bei keiner der zugelassenen Vergleichstherapien konnte bislang ein Vorteil in der Lebensqualität gezeigt werden [14–16, 26]. Ähnlich wie bei Ribociclib war auch bei dem CDK4/6 Inhibitor Palbociclib in der ersten Therapielinie trotz eines deutlich verlängerten PFS kein Unterschied in der QoL zu detektieren [6]. Ein Unterschied in der QoL zu Gunsten von Palbociclib fand sich erst bei vorbehandelten Patientinnen in späteren Therapielinien [27, 28].</p> <p><i>Es werden vom IQWiG gesteigerte Nebenwirkungen zuungunsten Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo konstatiert:</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nebenwirkungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ SUE</li></ul> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4)</li></ul> <p>Für schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UE</li> </ul> <p>Für die Studie MONALEESA-2 liegen Daten zum Abbruch wegen UE vor, die sowohl den Abbruch von Ribociclib beziehungsweise Placebo unter Weiterführung der Behandlung mit Letrozol als auch den Abbruch der gesamten Studienmedikation beinhalten. Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifische UE</li> </ul> <p>Aus den vorliegenden Daten können keine spezifischen UE ausgewählt werden.</p> <p>Bezüglich der Nebenwirkungen ist ohne Zweifel eine höhere Nebenwirkungsrate unter Ribociclib zu konstatieren. Unter den Nebenwirkungen dominiert Neutropenie. Diese Größenordnung ist ebenfalls mit dem CDK4/6 Inhibitor Palbociclib vergleichbar [6]. Wichtig ist bei der Bewertung der Neutropenie unter CDK4/6 Inhibitoren allerdings, dass sich der Mechanismus grundlegend von einer Neutopenie unter Chemotherapie unterscheidet [29]. Bei einem CDK4/6 Inhibitor führt ein Zellzyklusarrest der</p>	<p>Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib ist qualitativ mit dem Nebenwirkungsprofil einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar, insbesondere bezüglich der Myelosuppression, und unterscheidet sich deutlich vom Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neutrophilen Vorläuferzellen zur Neutropenie, die zumeist rasch reversibel ist. Im Gegensatz dazu beruht Neutropenie unter Chemotherapie auf einer DNA Schädigung und konsekutiver Apoptose mit oft verzögerter Erholung. Klinisch zeigt sich dieser unterschiedliche Mechanismus dadurch, dass trotz hoher Neutropenieraten (59,3% Grad III/IV) febrile Neutropenien mit 1,5% sehr selten waren. Die Abbruchrate der Therapie war mit 7,5% erhöht, allerdings führte die erhöhte Rate an zumeist leichtgradigen Nebenwirkungen nicht zu signifikanten Unterschieden in der Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><b>Aus den oben aufgeführten Gründen widersprechen wir entschieden der Einschätzung des IQWiG, dass Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol vorliegen.</b></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Wir sehen bezüglich Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Ribociclib.</b></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>3) Zusatznutzen</b></p> <p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b></p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ribociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich keine positiven Effekte für Ribociclib. Dagegen zeigen sich für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich und für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie des metastasierten Mammakarzinoms</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist bei einem hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere Chemotherapie zu postponieren [1–4]. Durch die erhebliche Verlängerung des medianen PFS, die durch den Einsatz von Ribociclib erreicht wird, sehen wir - anders als das IQWiG - <i>in praxi</i> einen klaren Vorteil für die mit Ribociclib behandelten Patientinnen. Die erhebliche Verlängerung des PFS, verbunden mit einem gut handhabbaren Spektrum an unerwünschten Wirkungen und erhaltener Lebensqualität, bedeutet einen erheblichen Therapiefortschritt für Patientinnen mit einem HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom, die mit Ribociclib behandelt werden. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir <i>in praxi</i> nicht nachvollziehen.</p> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A17-45 Version 1.0 Stand 13.12.2017 dargestellten Fazit</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Tabelle 3: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Indikation</th> <th style="width: 30%;">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> <th style="width: 40%;">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen</td> <td>Anastrozol oder <b>Letrozol</b> oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.</td> <td>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.  b: In der relevanten Studie wurde Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen. Es wurden Patientinnen im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen) und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> oder anderen Krankheitsstadien übertragen werden können.  ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor;  pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der zu Ribociclib vorliegenden Literatur.</p> <p>Wir befürchten, dass – ähnlich wie bereits bei der Dossierbewertung A16-74 zu</p>			Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>	initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder <b>Letrozol</b> oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>						
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder <b>Letrozol</b> oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen						



Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Palbociclib zu beobachten – ein sehr effektives und international anerkanntes Präparat in Deutschland vom IQWiG nachteilig bewertet wird. Aktuell werden diese beiden CDK4/6 Inhibitoren vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in evidenzbasierten Leitlinien positiv bewertet [30–32].</p> <p>Auch wenn OS und QoL relevante Endpunkte darstellen, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen zwei endokrinen Behandlungsarmen weder für das OS noch für die QoL beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in der Erstlinientherapie bislang in Phase III Studien nachgewiesen werden. Auch wenn es theoretisch wünschenswert wäre, dass neue Medikamente in diesen Parametern eine signifikante Überlegenheit zeigen, muss doch anerkannt werden, dass dies noch nie beim HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom in der ersten Therapielinie gezeigt werden konnte. Nach Sicht des IQWiG wäre also keine endokrine Therapie besser als eine beste supportive Behandlung und somit abzulehnen. Dies widerspricht diametral der gängigen Praxis und allen nationalen und internationale Leitlinienempfehlungen. Auch wenn es theoretisch wünschenswert</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wäre, dass neue Medikamente in diesen Parametern eine signifikante Überlegenheit zeigen, muss immer anerkannt werden, dass dies noch nie beim HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom in der ersten Therapielinie gezeigt werden konnte.</p> <p>Wir haben weiterhin die Befürchtung, dass durch diese negativen IQWiG-Nutzenbewertungen die Versorgung von Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in Deutschland verschlechtert wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ribociclib in der Erstlinientherapie des metastasierten HR-positiven HER2-negativen Mammakarzinoms.</b></p>	

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

verfasst

### Literaturverzeichnis

- 1 *Cardoso F, Costa A, Senkus E et al.* 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(1): 16 – 33
- 2 *Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al.* Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(25): 3069 – 3103
- 3 *Thill M, Liedtke C, Solomayer E, Muller V, Janni W, Schmidt M.* AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2017. *Breast care (Basel, Switzerland)* 2017; 12(3): 184 – 191
- 4 *AWMF.* Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032 - 045OL, 2017.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf)
- 5 *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016; 375(18): 1738 – 1748
- 6 *Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016; 375(20): 1925 – 1936
- 7 *Saad ED.* Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *The Indian journal of medical research* 2011; 134: 413 – 418
- 8 *Broglio KR, Berry DA.* Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101(23): 1642 – 1649
- 9 *Kaklamani VG.* Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The oncologist* 2016; 21(8): 922 – 930
- 10 *Cortazar P, Justice R, Johnson J, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R.* US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(14): 1705 – 1711
- 11 *Müller V, Nabieva N, Haberle L et al.* Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2017;

- 12 *Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD.* Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2013; 142(3): 603 – 609
- 13 *Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al.* Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(11): 2101 – 2109
- 14 *Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18(22): 3758 – 3767
- 15 *Bonnerterre J, Thurlimann B, Robertson JF et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18(22): 3748 – 3757
- 16 *Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2016; 388(10063): 2997 – 3005
- 17 *Zhang J, Huang Y, Wang C, He Y, Zheng S, Wu K.* Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(33): e7846
- 18 *Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J.* Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009;(4): CD003370
- 19 *Muss HB, Wells HB, Paschold EH et al.* Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5-year analysis--a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1988; 6(7): 1098 – 1106
- 20 *Muss HB, Case LD, Atkins JN et al.* Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994; 12(8): 1630 – 1638
- 21 *Wilkerson J, Fojo T.* Progression-free survival is simply a measure of a drug's effect while administered and is not a surrogate for overall survival. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 2009; 15(5): 379 – 385
- 22 *Fiteni F, Bonnetain F.* Surrogate end points for overall survival in breast cancer trials: A review. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2016; 29: 44 – 48
- 23 *Adunlin G, Cyrus JWW, Dranitsaris G.* Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2015; 154(3): 591 – 608
- 24 *O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20(12): 2812 – 2823

- 25 *Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(4): 588 – 592
- 26 *Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al.* Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(30): 4594 – 4600
- 27 *Turner NC, Ro J, Andre F et al.* Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(3): 209 – 219
- 28 *Harbeck N, Iyer S, Turner N et al.* Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; 27(6): 1047 – 1054
- 29 *Hu W, Sung T, Jessen BA et al.* Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2016; 22(8): 2000 – 2008
- 30 *Iacobucci G.* NICE recommends routine NHS funding for new breast cancer drugs. *BMJ (Clinical research ed.)* 2017; 359: j5309
- 31 *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).* Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer, 2017.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>
- 32 *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).* Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer, 2017.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>

#### 5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 04. Januar 2018 >>
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:, Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevante Endpunkte</p> <p>In der Dossierbewertung A17-45 Stand vom 13.12.2017 zu Ribociclib (Mammakarzinom) folgt das IQWiG der Einschätzung des pU nicht, dass die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ als unmittelbar patientenrelevant anzusehen seien. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression in der Studie MONALEESA-2 ausschließlich über bildgebende Verfahren erfolgte und der Endpunkt PFS in dieser Operationalisierung nicht per se patientenrelevant sei. Ebenso wird die Messung der Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie nicht als geeignete Methode angesehen, um die Patientenrelevanz der Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie zu demonstrieren. (1, 2)</p> <p>Roche teilt diese Auffassung des IQWiG nicht. Die Patientenrelevanz der gewählten Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ und „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p>



Stellungnehmer:., Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <p>Für Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen stellen eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zentrale Therapieziele dar.(3) Um diese Ziele zu erreichen, ist eine optimale Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt unabdingbar. Wie auch in den Empfehlungen des G-BA für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“ beschrieben, erfordert dies eine regelmäßige Kontrolle des Ansprechens der eingesetzten therapeutischen Maßnahmen und eine objektive Erfassung eines Fortschreitens der Erkrankung. (3)</p> <p>In der Studie MONALEESA-2 ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgt mittels bildgebender Methoden auf Basis der standardisierten und etablierten RECIST (Response</p>	<p>Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden</p>

Stellungnehmer:, Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien. (2)</p> <p>Die Verwendung bildgebender Methoden entspricht den Vorgaben der Zulassungsbehörden (4–6) und entspricht auch den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien. (7–9) So definiert die S3-Leitlinie ausdrücklich die Bildgebung als Steuerungsmaßnahme einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium. „Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte mittels Bildgebung alle 6-12 Wochen (Intervall je nach Krankheitsausbreitung, Krankheitsdynamik und klinischer Situation) erfolgen. Im Verlauf könnten bei Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden.“ (7) Die europäische Leitlinie sieht für die Therapiebeurteilung einer systemischen Therapie Intervalle von 2-4 Monaten bzw. 2-4 Therapiezyklen vor und betont ausdrücklich, dass die bildgebende Diagnostik von Leitmetastasen bei vielen Patienten als ausreichend betrachtet werden kann. (8)</p> <p>Daher wird die robuste Operationalisierung des Endpunktes PFS mittels bildgebender Verfahren und anhand der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien im vorliegenden Fall als adäquat angesehen.</p>	<p>Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.</p>

Stellungnehmer:, Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang und eine Verlängerung des PFS wird als ein patientenrelevanter Nutzen angesehen. (10) Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt, die PFS als relevanten Endpunkt betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können. (11–14) Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen. (11, 15, 16)</p> <p>Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit für den Patienten ergibt sich aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankungen verbunden sind. Eine Progression der Erkrankung bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs wirkt sich in der klinischen Realität nachteilig auf das emotionale Befinden aus (17) und ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert (18). Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (19), aber auch durch Nebenwirkungen der Folgetherapien. Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Progression</p>	

Stellungnehmer:, Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wie z.B. eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen stellen eine weitere Belastung für den Patienten dar. (20)</p> <p>In der Studie MONALEESA-2 war das progressionsfreie Überleben unter Ribociclib gegenüber dem Kontrollarm signifikant um 9,3 Monate verlängert (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p &lt; 0,001). (2)</p> <p>Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher das PFS als Morbiditätsparameter zu diskutieren.</p> <p>In der Onkologie ist die Krankheitsprogression eine maßgebliche Determinante für die Therapieentscheidung und stellt häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas dar. Das gilt auch für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs. (8, 21, 9, 7) So hat auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Trastuzumab Emtansin festgestellt, dass die Progression der Tumorerkrankung ein Parameter ist, der zur Therapiesteuerung eingesetzt wird. (22) Wird in der palliativen Situation eine Progression der Erkrankung nachgewiesen, erfolgt zeitnah die Umstellung auf eine alternative Therapie. Dabei kann die Progression symptomatisch und / oder bildgebend festgestellt werden. (8, 21, 9, 23, 7, 24) Ebenso erachtet der G-BA das PFS</p>	

Stellungnehmer:, Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter bestimmten Voraussetzungen als patientenrelevanten Endpunkt. Gehe die Tumorprogression mit einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik einher oder folge der Tumorprogression zeitnah ein Therapiewechsel und ziehe dieser patientenrelevante Änderungen nach sich, wie z. B. Auftreten von Nebenwirkungen durch das Einleiten einer nachfolgenden hochtoxischen Therapie, könne dies als patientenrelevant im Dossier dargestellt werden.(25)</p> <p>Kommt es bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung zu einer Progression der Erkrankung, wird in den Leitlinien eine weitere endokrine Therapie empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. (26) Ein erster Therapiewechsel ist jedoch üblicherweise von weiteren Therapiewechseln gefolgt, die letztendlich eine Chemotherapie mit sich bringen. (7) Wie der G-BA festgestellt hat, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelotoxischen, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden ist, von Relevanz sein. (26) Diese Auffassung wird auch von Fachverbänden geteilt, die die Gabe einer Chemotherapie als eine für den Patienten schwerwiegende Belastung bestätigen und für</p>	<p>Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.</p> <p>Für die Studie MONALEESA-2 ergeben sich allerdings hinsichtlich der Aussagekraft und Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt deutliche Unsicherheiten:</p>

Stellungnehmer:, Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die daher bei der Auswahl von Therapieoptionen die Verlängerung der endokrinen Sequenztherapie und die Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie von hoher Relevanz ist. (27) An dieser Stelle sei betont, dass die unter CDk4/6-Inhibitoren auftretenden hämatologischen Nebenwirkungen von grundsätzlich anderer Natur sind als die unter einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine chemotherapieinduzierte Neutropenie resultiert aus der unspezifischen, zytotoxischen Wirkung der Zellgifte auf proliferierende Zellen und damit auch auf hämatopoetische Vorläuferzellen. Ersatz für die untergegangenen Zellen muss im Knochenmark erst wieder gebildet werden. Solange besteht für den Patienten aufgrund seiner Immunsuppression die Gefahr von schweren Infektionen. Die Neutropenie unter Ribociclib beruht auf einer rasch reversiblen, zytostatischen Wirkung auf die Vorläuferzellen im Knochenmark, die anders als bei der Chemotherapie nicht nachhaltig zerstört werden, sondern sich lediglich im Zellzyklus-Arrest befinden. Ihr kann mit Dosisanpassungen und kurzfristigen Therapieunterbrechungen schnell und effektiv begegnet werden. (28)</p> <p>Der Effekt von Ribociclib auf einen Therapiewechsel hin zu einer Chemotherapie nach Progression der Erkrankung wird in der Studie MONALEESA-2 über den Endpunkt Zeit bis zur ersten</p>	<p>Auf Basis des Datenschnittes vom 2. Januar 2017 lässt sich feststellen, dass bei 33,7% der Patientinnen nach dem Behandlungsende im Rahmen der Studie MONALEESA-2 eine erste nachfolgende Chemotherapie initiiert wurde. Ein direkter Wechsel auf eine Chemotherapie fand bei 26,6% der Studienteilnehmer statt (22,8% im Interventionsarm versus 30,4% im Kontrollarm). Die meisten Patientinnen führten nach dem Progress die Behandlung leitlinienkonform mit einer weiteren endokrinen Monotherapie fort.</p> <p>Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für beziehungsweise gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Zum Beispiel können die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere hämatotoxische und hepatotoxische Effekte) potenziell einen Einfluss darauf gehabt haben, dass im Ribociclib-Arm nachfolgende Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm.</p> <p>Weiterhin ist vor dem Hintergrund der vorliegen Datenunreife unklar, inwieweit Ribociclib die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten verzögern kann, die nach einem Versagen der initialen endokrin-basierten</p>

Stellungnehmer:, Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachfolgenden Chemotherapie operationalisiert. Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten darauffolgenden Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod durch jedwede Ursache. Unter Ribociclib war die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert. Der Median war zum Datenschnitt noch nicht erreicht, im Kontrollarm betrug er 33 Monate (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; p = 0,001). (2)</p> <p>Nach Auffassung von Roche ist die signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher als Morbiditätsparameter zu diskutieren.</p> <p>Zusammenfassend zeigte die MONALEESA-2-Studie eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression und eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie. (2, 29) Diese Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression wie auch der spätere Therapiewechsel auf eine Chemotherapie ist nach Auffassung von Roche als patientenrelevant zu werten.</p>	<p>Therapie für weitere endokrine Therapien infrage kommen.</p> <p>Mögliche Vorteile von Ribociclib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen.</p>

Stellungnehmer:, Dr. Waltraut Mossmann, Dr. Susanne Hell

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ribociclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p> <p>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ribociclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	



## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Nr. 567, Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung; 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ribociclib-D-307.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf).
2. Novartis Pharma GmbH. Modul 4 „Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie“: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29\\_Modul4\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf).
3. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation); 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4359/2017-04-20\\_DMP-A-RL\\_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs\\_Servicedokument.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4359/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_Servicedokument.pdf).
4. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
5. EMA. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf).
6. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry; Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics; 2007. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
7. DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; 2017. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf).
8. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28(1):16–33.
9. DGHO. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau; 2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
10. EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012); 2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf).
11. DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 2010. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf>.
12. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: Report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(4):750–5.

13. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol* 2016; 34(24):2925–34.
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26(8):1547–73.
15. DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pertuzumab Vorgangsnummer 2013-04-01-D-057 IQWiG Bericht Nr. 177; 2013. URL: <http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/Pertuzumab%20DGHO%20Stellungnahme.pdf>.
16. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib Zusammenfassende Dokumentation; 2013. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf).
17. Hesse M, Heydweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(17):1229–34.
18. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2017.
19. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:46.
20. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2015; 9:137–47.
21. AGO. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs; 2017. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO\\_deutsch/PDF\\_Gesamtdatei\\_deutsch/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2017.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf).
22. IQWiG. Nutzenbewertung Trastuzumab Emtansin; 2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01\\_Trastuzumab-Emtansin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf).
23. DKG. Patientenleitlinie; Brustkrebs II Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung; 2011. URL: [http://www.krebsgesellschaft.de/download/186\\_LL\\_Brustkrebs\\_II.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/186_LL_Brustkrebs_II.pdf).
24. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: Treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(6):85–91.
25. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 6. März 2013 für die Beratungsanforderung 2012-B-071 Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs und Mitteilung über Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; 2013; 2013.
26. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib; 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf).

27. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Palbociclib; 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf).
28. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist* 2017; 22(9):1039–48.
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(18):1738–48.

## 5.5 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	<i>04. Januar 2018</i>
Stellungnahme zu	<i>Ribociclib / Kisqali®</i>
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 15. Dezember 2017 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Ribociclib Stellung nehmen:</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung vom 13.12.2017 der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU), dass der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen sei, nicht (1, 2).</p> <p>Das PFS ist ein bereits in vielen onkologischen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt.</p> <p>Aus Sicht von Pfizer stellt das PFS, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, einen im klinischen Alltag für die Patienten relevanten Parameter dar. Progression wird dabei im vorliegenden Fall mittels bildgebender (radiologischer) Verfahren erfasst und anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Parameter des Tumoransprechens (der Tumor wächst nicht mehr oder bildet sich zurück) ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung und ist ein direktes Therapieziel von Arzt und Patient (3)</p> <p>Das PFS bildet zum einen die Dauer der Wirksamkeit eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen auch Aufschluss über das Anhalten von Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen und welche den Patienten unmittelbar betreffen. Insbesondere bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs, die in vielen Fällen über lange Zeit relativ symptomfrei und indolent verläuft, lässt sich die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts gerade aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren gut erkennen:</p> <p>Mittels der standardisierten und gut etablierten bildgebenden diagnostischen Methoden, wie sie im Rahmen einer klinischen Studie zur Erhebung eines Progresses eingesetzt werden, lässt sich bei Brustkrebs auch im klinischen Versorgungsalltag dieses Ziel erreichen: die frühestmögliche Erkennung einer Progression im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, in dem diese in der Regel noch nicht klinisch symptomatisch auffällig geworden ist. Es gibt keine „klassische“ Leitsymptomatik beim metastasierten Brustkrebs, anhand derer ein Progress beim Brustkrebs festgestellt werden könnte. Deshalb ist es in der Praxis umso wichtiger, alle Möglichkeiten zur</p>	<p>Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Früherkennung zu nutzen, um möglichst früh auf jedwede Veränderung der Erkrankung mit einer Anpassung oder Änderung der Therapiemaßnahmen reagieren zu können.</p> <p>Im klinischen Alltag spielen viele Parameter eine Rolle bei der Entscheidung für die individuell bestmögliche Therapie für die einzelne Patientin. Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus (4).</p> <p>Durch den Einsatz einer apparativen Überwachung des Krankheitsprogresses wird den Patientinnen somit die optimale Chance auf eine bestmögliche Behandlung erhalten.</p> <p>Eine fundierte und regelmäßige bildgebende Überwachung stellt im Rahmen dieser gleichsam objektiven sowie subjektiven Entscheidungswelt ein hochgradig präzises Messinstrument zur Verfügung, um eine Tumorprogression einschätzen zu können. So führt eine Progression der Erkrankung ohne folgende Intervention zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Eine Zunahme der Lungenmetastasen kann zu Dyspnoe führen, eine Zunahme der Lebermetastasen zu Oberbauchbeschwerden oder einem Ausfall der Leberfunktion und eine Zunahme einer Knochenmetastasierung zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/oder Immobilisation. Dass Progression und das Auftreten tumorassoziiertes Symptome zusammenhängen, zeigt sich in der klinischen Realität. Es wäre unethisch, in einer Studie auf einen Progress mit Ausbildung einer</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomatik zu warten, nur um das progressionsfreie Überleben anhand von Symptomen zu bestimmen. Eine ärztliche Therapieentscheidung, die ausschließlich auf der Erfassung der tumorassoziierten Symptomatik bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs beruht, ohne die Erfassung des Progressionsstatus mittels bildgebender Verfahren mit einzubeziehen, würde den aktuellen Leitlinien widersprechen, die regelmäßige Bildgebungen der Leitmetastasen empfehlen, um explizit dem Anspruch der Symptomfreiheit als Therapieziel gerecht zu werden (4). Die Bildgebung hat demnach wiederum einen subjektiv sehr wichtigen Effekt auf die Patientin.</p> <p>Entsprechend den Empfehlungen der AGO e.V. als auch der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 8-12 Wochen notwendig, um einen Progress der Metastasen frühzeitig zu erkennen, eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen zu stoppen und durch eine folgende Maßnahme oder Therapieumstellung eine tumorassoziierte Symptomatik zu verhindern (4, 5). Der Vorteil, der sich durch diese Vorgehensweise für die Patientinnen ergibt, ist somit sowohl aus klinischer als auch aus individueller Sicht hochrelevant. Eine mittels Bildgebung festgestellte Krankheitsprogression kann also frühzeitig zu einer Vermeidung von Symptomatik führen, indem es zu einer Therapieanpassung kommt. Eine Progression per se hat für die Patientin nachhaltige Konsequenzen:</p> <p>Im Falle eines Progresses wird die laufende Therapie gestoppt. Die Patientin benötigt eine neue Therapie mit damit verbundenen neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes. Des Weiteren hat der</p>	



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und der Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein. Aus diesen Gründen profitieren Patientinnen von deutlich längeren Intervallen ohne Fortschreiten der Erkrankung.</p> <p>Liegen Fernmetastasen vor, ist nach heutigem Stand der medizinischen Wissenschaft eine Langzeitherstellung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen. Ziele der Behandlung beim fortgeschrittenen/(fern-)metastasierten Mammakarzinom sind leitliniengemäß insbesondere die möglichst lange Erhaltung einer hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit (4). Um diese Therapieziele zu erreichen, ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 2-4 Monate notwendig (6). Durch eine die ärztliche Therapie begleitende regelmäßige Bildgebung kann</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) ein Progress der Metastasen frühzeitig erkannt werden,</li><li>2) eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen beendet bzw.</li><li>3) eine nebenwirkungsreichere Therapie wie Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden.</li></ol> <p>Dadurch kann final eine Therapieumstellung unter Berücksichtigung oben genannter, von den Leitlinien vorgegebener Kriterien vorgenommen und damit eine belastende tumorassoziierte Symptomatik für die Patientin vermieden werden. Eine Progression der Erkrankung ohne die Chance einer entsprechend frühzeitig eingeleiteten Therapieumstellung kann dagegen zu einer weiteren oder stärkeren tumorassoziierten Symptomatik führen, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Beispiel seien die Zunahme von Lungenmetastasen mit dem Symptom Dyspnoe, eine Zunahme von Lebermetastasen mit den Symptomen Spannungsschmerz bzw. Ausfall der Leberfunktion oder eine Zunahme von Knochenmetastasierung mit nachfolgenden pathologischen Frakturen mit Schmerzen, Immobilisation, Thrombosen oder Infektionen genannt.</p> <p>Die Vermeidung solcher Symptome ist ohne Zweifel patientenrelevant und entspricht dem von den Leitlinien postulierten Therapieziel des möglichst langen Erhalts einer hohen Lebensqualität und Symptomfreiheit (4).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus den oben genannten Gründen sollte das PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung zu Ribociclib anerkannt und bei der Ableitung des Nutzens/Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Z. 3-9	<p>Verzerrungspotenzials des Endpunktes Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Angaben zur Anzahl von Patientinnen mit validem Fragebogen pro Zyklus ein, welche ebenfalls weder der Dossierbewertung noch Modul 4 des Dossiers des pU entnommen werden können.</p> <p>Die Daten zum Rücklauf der genannten Fragebögen sind jedoch weder dem Modul 4 des Dossiers noch der Dossierbewertung des IQWiG zu entnehmen. Daher können die Aussagen des IQWiG nicht nachvollzogen werden und es kann keine inhaltliche Stellungnahme abgegeben werden.</p> <p>Pfizer ist bislang davon ausgegangen, dass Daten, auf die sich das IQWiG in seiner Bewertung bezieht und die eine wesentliche Information für die Bewertung der Validität der Ergebnisse, wie im Fall der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Angaben zu Rücklauf, liefern, im Sinne der Transparenz und Nachvollziehbarkeit in der Dossierbewertung des IQWiG dargestellt werden, sollten sie nicht bereits in Modul 4 des Dossiers aufgeführt sein.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Darstellung der Rücklaufquoten für alle in der Bewertung berücksichtigten Instrumente/Fragebögen in ausreichendem Detail zur Sicherstellung der Nachvollziehbarkeit</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; IQWiG-Berichte – Nr. 567 [online]. 2017 [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ribociclib-D-307.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf).
2. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ribociclib (Kisqali®) Modul 4 A [online]. 2017 [Zugriff: 15.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29\\_Modul4\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf).
3. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(10):2045-7.
4. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1 2016*.
6. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(10):1871-88.

## 5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.01.2018
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali <sup>®</sup> ), 2017-09-15-D-307
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.12.2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Ribociclib (Kisqali®) beim Mammakarzinom (1).</p> <p>In der Summe leitet das IQWiG für postmenopausale Frauen in der Erstlinien-Therapie einen Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen ab (1).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Gemcitabin (Gemzar®) (2) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Ribociclib (Kisqali®).</p>	
<p>Das IQWiG weicht wie bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Palbociclib (Ibrance®) bei der Auswahl wesentlicher in die Bewertung eingeschlossener Endpunkte von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ab.</p> <p>Der Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (PFS) wird vom pU detailliert im Dossier beschrieben und die statistisch signifikanten und erheblichen Effekte von Ribociclib sowie deren Patientenrelevanz beim fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebs dargelegt (3). Wie in früheren Verfahren, findet der Endpunkt PFS auch in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Berücksichtigung als patientenrelevanter Endpunkt durch das IQWiG. Die signifikante Verbesserung der im Rahmen einer palliativen Situation in hohem Maße patientenrelevanten Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (3) wird durch das IQWiG ebenfalls nicht hinreichend gewürdigt.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p>



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis:

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 567 2017 [updated 27.12.2017.
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Gemzar® 200 mg/ 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. September 2017.
3. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 4A. 2017.

## 5.7 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Datum	05. Januar 2018
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali) Vorgangsnummer 2017-09-15-D-307
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Sehr geehrte Damen und Herren,

im August 2017 wurde Kisqali® (Substanzname Ribociclib) von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von post-menopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie zugelassen. (28)

Das IQWiG hat am 15.12.2017 im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V sein Gutachten zur Nutzenbewertung von Ribociclib veröffentlicht. (33)

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG), die wissenschaftliche Fachgesellschaft, der die Verbesserung der Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs ein großes Anliegen ist, hat die Nutzenbewertung von Ribociclib mit Interesse zur Kenntnis genommen und möchten zu dieser Bewertung Stellung nehmen.

Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker

Vorstand, Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.

Prof. Dr. med. Rüdiger Schulz-Wendtland

Präsident, Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom überleben im Median 20-28 Monate [1, 2]. Eine Heilung dieser Patientinnen ist nicht möglich und jedes Jahr versterben in Deutschland etwa 18.000 Frauen an dieser Erkrankung [1, 3-5]. Es besteht daher ein hoher ungedeckter	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischer Bedarf, wobei sich in Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung die therapeutischen Ziele derzeit auf die Symptom-Kontrolle, d.h. auf die Verzögerung einer Progression und den Erhalt der Lebensqualität beschränken [6].</p> <p>National und international wird zur Behandlung des Hormonrezeptor- (HR-) positiven und Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor- (HER2-) negativen metastasierten Mammakarzinom die endokrine Behandlung als Therapie der Wahl beschrieben [4-8]. Hier kommen bei Frauen in der Postmenopause Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz [4-8]. Jedoch entwickeln die meisten Patientinnen unter endokriner Therapie eine Resistenz [9]. Eine wesentliche Ursache hierbei ist die Überaktivierung der Cyclin-Abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6), welche die Phosphorylierung des Tumorsuppressors Retinoblastom-Protein vermitteln [10]. Dadurch wird der Übergang von der G1-Phase des Zellzyklus in die S-Phase getriggert und es kommt zur Zellzyklusprogression und Tumorpheriferation [11].</p> <p>CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) wirken einer</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Resistenzentwicklung unter endokriner Therapie entgegen und steigern die Wirksamkeit der endokrinen Therapie [12-15]. In Hinblick auf die sehr gute Relation von Effektivität und Nebenwirkungen wird die Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinoms mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [4-6, 8].</p> <p><b>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Bewertung des Zusatznutzen von Ribociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG aus folgenden Gründen nicht nachvollziehen.</b></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>u.a. Seiten 4-5, 48-50 (Dossi er- bewer- tung A17-45</p>	<p><b>Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur ersten Chemotherapie</b></p> <p><b>Das IQWiG betrachtet PFS nicht als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben.</b></p> <div style="border: 1px solid orange; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><i>Daraus ergibt sich, dass aus der vom pU vorgelegten Surrogatvalidierung die Validität von PFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht abgeleitet werden kann.</i></p> </div> <p>Da Patientinnen mit HR-positiven, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom nach Beendigung der ersten Therapielinie in der Regel noch mehrere weitere Behandlungslinien erhalten, ist der Endpunkt OS insbesondere bei langem Überleben nach der Erstlinientherapie (&gt; 12 Monate) kein verlässlicher Indikator der Therapieeffektivität [18, 19]. Da CDK4/6-Inhibitoren mittlerweile von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) auch in höheren Therapielinien zugelassen wurden, ist zudem davon auszugehen, dass Patientinnen der MONALEESA-2-Studie in</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden</p>



<p>späteren Therapielinien einen CDK4/6-Inhibitor erhalten. Damit wird der Effekt von Ribociclib auf das Gesamtüberleben zusätzlich verwaschen.</p> <p>Derzeit sind Letrozol und Fulvestrant die effektivsten endokrinen Monotherapien in der Erstlinie [20]. Im Vergleich zu Tamoxifen war der Zugewinn an PFS durch den Einsatz von Aromataseinhibitoren allerdings deutlich geringer (HR: 0,7) als derjenige, welcher in der MONALEESA-2 Studie durch den kombinierten Einsatz von Ribociclib und Letrozol im Vergleich zu Letrozol gezeigt werden konnte (HR: 0,56) [14, 19, 20]. Auch durch den Einsatz von Fulvestrant fiel die Verbesserung des PFS im Vergleich zu Anastrozol geringer aus (HR: 0,8) [21].</p> <p>Da bisher noch keine Studie bei postmenopausalen Frauen mit metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom einen Überlebensvorteil der endokrinen Therapie aufzeigen konnte, ist es unwahrscheinlich, dass der vom IQWiG geforderte Vorteil für das gesamte Überleben tatsächlich erreicht werden kann. Daher ist das PFS für die Beurteilung der Therapieeffektivität beim metastasierten Mammakarzinom wesentlich und ein international akzeptierter Endpunkt in klinischen Studien [22].</p>	<p>Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.</p>
---	--

<p>u.a. Seiten 41-43 (Dossi er- bewer- tung A17-45</p>	<p><b>Das IQWiG betrachtet PFS nicht als patientenrelevant.</b></p> <div style="border: 1px solid orange; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><i>Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Beurteilung der Progression erfolgt in der Studie ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin wahrnehmbar Symptomatik. Daher ist der Endpunkt PFS in dieser Operationalisierung nicht per se patientenrelevant.</i></p> </div> <p>Vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptomfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität das primäre Behandlungsziel, welches so auch in der aktuellen S3-Leitlinie formuliert wird [4]. Verschiedenen Untersuchung konnten zeigen, dass die Verlängerung des PFS zu einem Zugewinn an Lebensqualität führt [23, 24]. Insbesondere in frühen Therapielinien ist das Hinauszögern einer Krankheitsprogression von Bedeutung, da viele Patientinnen noch asymptomatisch sind. Die Verzögerung der Krankheitsprogression durch eine Substanz mit guter Relation von Nutzen und Nebenwirkungen führt zudem dazu, dass Medikamente mit mehr Nebenwirkungen (d.h. vor allem die klassische Chemotherapie) verzögert zum Einsatz kommen. Innerhalb der MONALEESA-2 Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Zeit bis zur ersten Chemotherapie durch den Einsatz von Ribociclib signifikant verlängert (HR: 0,65) [14]. Im Vergleich zur Behandlung mit einer Chemotherapie traten unter Ribociclib keine</p>	
--	--	--

irreversiblen Nebenwirkungen (z.B. periphere Polyneuropathie, Kardiotoxizität) auf [25]. Ebenso sind Nebenwirkung, welche die Patientin in Ihrer Lebensqualität einschränken (z.B. Hand-Fuß-Syndrom, Übelkeit/Erbrechen, Stomatitis, febrile Neutropenien) deutlich seltener als unter einer Chemotherapie. Supportive Substanzen (z.B. GCSF-Präparate, Antiemetika) kommen unter Ribociclib ebenfalls kaum zum Einsatz. Aus Patientensicht stellt die Gabe einer Chemotherapie häufig eine hohe Belastung dar [26, 27]. Das IQWiG konstatiert hingegen, dass die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht patientenrelevant sei und argumentiert, dass insbesondere die unter Ribociclib aufgetretenen Neutropenien potentiell dazu beigetragen haben, dass Folgechemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Standardarm. Diese Einschätzung verkennt die klinische Praxis, da das Zeitfenster für eine Therapieumstellung in der Regel bei 3-4 Wochen liegt; die Zeit bis zur Rückbildung einer Grad 3/4-Neutropenie betrug in der MONALEESA-2 Studie im Median lediglich 15 Tage [28].

Insgesamt zeigt sich in allen Studien, die den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem Aromataseinhibitor beim HR-positiven HER2-negativen Mammakarzinom in der ersten Therapielinie untersuchen, nahezu eine Verdopplung des progressionsfreien Überlebens auf über 2 Jahre [12, 14, 15].

Verbunden mit einem gut behandelbaren Spektrum an Nebenwirkungen stellt dies aus klinischer Sicht einen erheblichen Therapiefortschritt dar. Insbesondere der verzögerte Einsatz einer Chemotherapie bedeutet für die Patientinnen einen hohen Zugewinn an Lebensqualität [29].

**Der Einschätzung des IQWiG, zur Bewertung der MONALEESA-2 Studie das PFS nicht zu berücksichtigen, können wir daher nicht folgen.**

**Der Einschätzung des IQWiG, die Verzögerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie sei nicht patientenrelevant können wir daher nicht folgen.**

<p>u.a. Seiten 4-6 (Dossi er- bewer- tung A17-45</p>	<p><b>Endpunkt Lebensqualität und Verträglichkeit</b></p> <p><b>Das IQWiG sieht bezüglich Symptomatik/ Gesundheitszustand/ gesundheitsbezogener Lebensqualität keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der MONALEESA-2 Studie.</b></p> <div style="border: 1px solid orange; padding: 5px;"> <p><i>Symptomatik</i></p> <p><i>Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) erfasst. In 197keiner der Symptomskalen zeigt sich ein statistisch 197signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i></p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p><i>Der Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) erfasst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i></p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> </div>	
--	--	--

*Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.*

Die Lebensqualität ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und die unter Ribociclib zusätzlich aufgetretenen Nebenwirkungen führen im Vergleich zu Letrozol nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte durch den Einsatz von Ribociclib in der MONALEESA-2 Studie nicht erreicht werden [14]. Dies ist allerdings auch nicht zu erwarten, da Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der ersten Therapielinie in der Regel asymptotisch sind. Dem entsprechend konnte erst in höheren Therapielinien durch den Einsatz des CDK4/6-Inhibitors Palbociclib eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden [13, 30]. Zudem zeigt sich in den kürzlich veröffentlichten Daten der MONALEESA-7 Studie, dass die Gabe von Ribociclib bei prämenopausalen Frauen ebenfalls zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt [31].

Da das IQWiG die positiven Ergebnisse bezüglich PFS, Zeit bis zur

Seite  
33  
(Dossi  
er-  
bewer-  
tung  
A17-45

ersten Chemotherapie, Objektive Ansprechrage (ORR), klinische Benefit-Rate (CBR) nicht berücksichtigt, werden in der Bewertung lediglich die negativen Effekte bezüglich der Nebenwirkungen aufgeführt.

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

Zweifellos kommt es durch die Hinzunahme einer weiteren Krebstherapie zu einem Mehr an Nebenwirkungen. In der klinischen Praxis zeigen sich diese allerdings gut handhabbar und schränken die Patientin nicht in Ihrer Lebensqualität ein. Bei der häufigsten Nebenwirkung (höhergradige Neutropenie) handelt es sich um eine laborchemisch messbare, gut zu überwachende und für die

Die Nebenwirkungen (hauptsächlich Neutropenie) haben in der Studie MONALEESA-2 sehr häufig zu Dosisreduktionen (46%), Einnahmeverzögerung (43%) oder einer zeitweiligen Unterbrechung der Medikation (23%) im Ribociclib-Arm geführt. Da in klinischen Studien eine, verglichen mit der Versorgungspraxis, engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Ribociclib erfolgt, werden die Nebenwirkungen auf Basis

<p>Patientin nicht spürbare Nebenwirkung. Da der Neutropenie unter Einnahme von CDK4/6 Inhibitoren eine andere pathophysiologische Ursache zu Grunde liegt als unter einer klassischen Chemotherapie, lässt sich diese zum einen durch Dosismodifikation leicht beheben, zum anderen sind febrile Neutropenien sehr selten [32]. Ebenso sind die vermehrt auftretenden Leberwerterhöhungen, leicht zu überwachen und für die Patientin nicht spürbar.</p> <p><b>Der Einschätzung des IQWiG, dass Anhaltspunkte für einen höheren Schaden vorliegen können wir daher nicht folgen.</b></p>	<p>der Studienergebnisse möglicherweise unterschätzt.</p>
---	---



## Literaturverzeichnis

1. Weide, R, Feiten, S, Friesenhahn, V, Heymanns, J, Kleboth, K, Thomalla, J, van Roye, C and Koppler, H, *Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors*. Springerplus, 2014. **3**: p. 535.
2. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, Orlandini, C and Bruzzi, P, *Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies*. Cancer, 2005. **104**(8): p. 1742-50.
3. Joy, AA, Ghosh, M, Fernandes, R and Clemons, MJ, *Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines*. Curr Oncol, 2015. **22**(Suppl 1): p. S29-42.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Version 4.0, 2017. AWMF Registernummer: 032-045OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*. Version 1, 2017.
6. Cardoso, F, Costa, A, Senkus, E, Aapro, M, Andre, F, Barrios, CH, Bergh, J, Bhattacharyya, G, Biganzoli, L, Cardoso, MJ, Carey, L, Corneliussen-James, D, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, N, Eniu, A, Fallowfield, L, Fenech, D, Francis, P, Gelmon, K, Gennari, A, Harbeck, N, Hudis, C, Kaufman, B, Krop, I, Mayer, M, Meijer, H, Mertz, S, Ohno, S, Pagani, O, Papadopoulos, E, Peccatori, F, Penault-Llorca, F, Piccart, MJ, Pierga, JY, Rugo, H, Shockney, L, Sledge, G, Swain, S, Thomssen, C, Tutt, A, Vorobiof, D, Xu, B, Norton, L and Winer, E, *3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)*. Ann Oncol, 2017. **28**(12): p. 3111.
7. Partridge, AH, Rumble, RB, Carey, LA, Come, SE, Davidson, NE, Di Leo, A, Gralow, J, Hortobagyi, GN, Moy, B, Yee, D, Brundage, SB, Danso, MA, Wilcox, M and Smith, IE, *Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. J Clin Oncol, 2014. **32**(29): p. 3307-29.
8. Rugo, HS, Rumble, RB, Macrae, E, Barton, DL, Connolly, HK, Dickler, MN, Fallowfield, L, Fowble, B, Ingle, JN, Jahanzeb, M, Johnston, SR, Korde, LA, Khatcheressian, JL, Mehta, RS, Muss, HB and Burstein, HJ, *Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline*. J Clin Oncol, 2016. **34**(25): p. 3069-103.
9. Cardoso, F, Bischoff, J, Brain, E, Zotano, AG, Luck, HJ, Tjan-Heijnen, VC, Tanner, M and Aapro, M, *A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women*. Cancer Treat Rev, 2013. **39**(5): p. 457-65.
10. Rimawi, MF and Osborne, CK, *Breast Cancer: Blocking both driver and escape pathways improves outcomes*. Nat Rev Clin Oncol, 2012. **9**(3): p. 133-4.
11. Hamilton, E and Infante, JR, *Targeting CDK4/6 in patients with cancer*. Cancer Treat Rev, 2016. **45**: p. 129-38.
12. Finn, RS, Martin, M, Rugo, HS, Jones, S, Im, SA, Gelmon, K, Harbeck, N, Lipatov, ON, Walshe, JM, Moulder, S, Gauthier, E, Lu, DR, Randolph, S, Dieras, V and Slamon, DJ, *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(20): p. 1925-1936.
13. Turner, NC, Ro, J, Andre, F, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Huang Bartlett, C, Zhang, K, Giorgetti, C, Randolph, S, Koehler, M, Cristofanilli, M and Group, PS, *Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 209-19.

14. Hortobagyi, GN, Stemmer, SM, Burris, HA, Yap, YS, Sonke, GS, Paluch-Shimon, S, Campone, M, Blackwell, KL, Andre, F, Winer, EP, Janni, W, Verma, S, Conte, P, Arteaga, CL, Cameron, DA, Petrakova, K, Hart, LL, Villanueva, C, Chan, A, Jakobsen, E, Nusch, A, Burdaeva, O, Grischke, EM, Alba, E, Wist, E, Marschner, N, Favret, AM, Yardley, D, Bachelot, T, Tseng, LM, Blau, S, Xuan, F, Souami, F, Miller, M, Germa, C, Hirawat, S and O'Shaughnessy, J, *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(18): p. 1738-1748.
15. Goetz, MP, Toi, M, Campone, M, Sohn, J, Paluch-Shimon, S, Huober, J, Park, IH, Tredan, O, Chen, SC, Manso, L, Freedman, OC, Garnica Jaliffe, G, Forrester, T, Frenzel, M, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Di Leo, A, *MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(32): p. 3638-3646.
16. Broglio, KR and Berry, DA, *Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(23): p. 1642-9.
17. Kaklamani, VG, *Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. Oncologist, 2016. **21**(8): p. 922-30.
18. Zhang, J, Huang, Y, Wang, C, He, Y, Zheng, S and Wu, K, *Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(33): p. e7846.
19. Mouridsen, H, Gershanovich, M, Sun, Y, Perez-Carrion, R, Boni, C, Monnier, A, Apffelstaedt, J, Smith, R, Sleeboom, HP, Jaenicke, F, Pluzanska, A, Dank, M, Becquart, D, Bapsy, PP, Salminen, E, Snyder, R, Chaudri-Ross, H, Lang, R, Wyld, P and Bhatnagar, A, *Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(11): p. 2101-9.
20. Nabholz, JM, Falkson, C, Campos, D, Szanto, J, Martin, M, Chan, S, Pienkowski, T, Zaluski, J, Pinter, T, Krzakowski, M, Vorobiof, D, Leonard, R, Kennedy, I, Azli, N, Murawsky, M, Riva, A, Pouillart, P and Group, TAXS, *Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 968-75.
21. Robertson, JFR, Bondarenko, IM, Trishkina, E, Dvorkin, M, Panasci, L, Manikhas, A, Shparyk, Y, Cardona-Huerta, S, Cheung, KL, Philco-Salas, MJ, Ruiz-Borrego, M, Shao, Z, Noguchi, S, Rowbottom, J, Stuart, M, Grinsted, LM, Fazal, M and Ellis, MJ, *Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial*. Lancet, 2016. **388**(10063): p. 2997-3005.
22. Cortazar, P, Justice, R, Johnson, J, Sridhara, R, Keegan, P and Pazdur, R, *US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(14): p. 1705-11.
23. Muller, V, Nabieva, N, Haberle, L, Taran, FA, Hartkopf, AD, Volz, B, Overkamp, F, Brandl, AL, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Ettl, J, Lux, MP, Luftner, D, Belleville, E, Fasching, PA, Janni, W, Beckmann, MW, Wimberger, P, Hielscher, C, Fehm, TN, Brucker, SY, Wallwiener, D, Schneeweiss, A and Wallwiener, M, *Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry*. Breast, 2018. **37**: p. 154-160.
24. Hurvitz, SA, Lalla, D, Crosby, RD and Mathias, SD, *Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **142**(3): p. 603-9.
25. Gupta, S, Zhang, J and Jerusalem, G, *The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2014. **14**(6): p. 929-40.

26. Singer, S, Blettner, M, Kreienberg, R, Janni, W, Wockel, A, Kuhn, T, Felberbaum, R, Flock, F, Schwentner, L and group, Bls, *Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II*. Breast Care (Basel), 2015. **10**(2): p. 95-100.
27. Lindberg, P, Koller, M, Steinger, B, Lorenz, W, Wyatt, JC, Inwald, EC and Klinkhammer-Schalke, M, *Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 554.
28. Novartis Pharma, *Fachinformation Kisquali 200mg Filmtabletten*. Stand: August 2017.
29. Brufsky, AM, *Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer*. Clin Med Insights Oncol, 2015. **9**: p. 137-47.
30. Harbeck, N, Iyer, S, Turner, N, Cristofanilli, M, Ro, J, Andre, F, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Bhattacharyya, H, Puyana Theall, K, Bartlett, CH and Loibl, S, *Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial*. Ann Oncol, 2016. **27**(6): p. 1047-54.
31. Tripathy, D, Sohn, J, Im, S-A, Colleoni, M, Franke, F, Bardia, A, Harbeck, N, Hurvitz, S, Chow, L, Lee, K, Campos-Gomez, S, Villanueva Vazquez, R, Jung, K, Carlson, G, Hughes, G, Diaz-Padilla, I, Germa, C, Hirawat, S and Lu, Y-S, *First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial*. San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS2-05., 2017.
32. Hu, W, Sung, T, Jessen, BA, Thibault, S, Finkelstein, MB, Khan, NK and Sacaan, AI, *Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies*. Clin Cancer Res, 2016. **22**(8): p. 2000-8.
33. 2017-12-15\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Ribociclib-D-307

## 5.8 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.01.2018
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ribociclib (Kisqali®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ribociclib ist nach Palbociclib der zweite Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse zur Behandlung von Brustkrebs (CDK-Inhibitoren). Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie angewendet.</p> <p>Der G-BA hat Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Hinweis auf geringeren Nutzen gegenüber Letrozol. In der Gesamtschau würden sich nach Einschätzung des IQWiG keine positiven Effekte zeigen, dafür jedoch Hinweise auf einen höheren Schaden für die Endpunkte schwere UE, SUE sowie Abbruch der Studienmedikation wegen UE.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zugang zu Medikament mit neuer Wirkstoffklasse sichern: Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt akzeptieren</b></p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der Zulassungsstudie liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein statistisch signifikanter Vorteil vor mit HR = 0,57 [95%-KI: 0,46; 0,70]; p &lt; 0,001 und einem Median von 25,3 Monaten für Ribociclib + Letrozol vs. 16,0 für Letrozol.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht, weil dieser im institutseigenem Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patientinnen wahrnehmbaren Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert.</p> <p>Dieser <b>Umgang</b> mit dem in der Onkologie weit verbreiteten und etablierten Endpunkt PFS ist nicht nachvollziehbar und wird der <b>Versorgungsrealität in Deutschland nicht gerecht</b>. Die Progression der Erkrankung wird u.a. in der Behandlung des Mammakarzinoms <b>per se als patientenrelevanter Endpunkt</b> angesehen [1].</p> <p>So sind die aufgrund der Krankheitsprogression für Patientinnen entstehenden <b>Belastungen</b> für Betroffene wie auch Ihre behandelnden Onkologen offensichtlich. Die Bedeutung spiegelt</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich bspw. in der sog. Progredienzangst (Ängste vor allem im Hinblick auf einen Progress, Metastasen oder ein Rezidiv) wider. Die Untersuchungen zur Progredienzangst zeugen von der deutlichen Patientenrelevanz des Krankheitsprogresses [2,3,4,5,6].</p> <p>Die Progression einer Erkrankung hat in der Versorgungspraxis zugleich eine entscheidende Bedeutung für die Therapiesteuerung. Die Beurteilung des Tumorprogresses verfolgt das <b>leitlinienkonforme Therapieziel</b>, eine mögliche Symptomatik zu vermeiden [7].</p> <p>Die vor diesem Hintergrund nicht nachvollziehbare Ablehnung des Endpunktes PFS in der Nutzenbewertung erscheint umso befremdlicher im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt grundsätzlich akzeptiert wird [8]. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration).</p> <p>Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen durch das IQWiG und den G-BA stellt damit offenkundig einen <b>Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen</b> dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis des IQWiG und des G-BA widerspricht damit auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die <b>Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“</b></p>	<p>etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erfolgen soll.</p> <p>Aus der Sicht des vfa, sollte der Endpunkt <b>PFS</b> deshalb vom G-BA als <b>patientenrelevanter Endpunkt</b> im Einklang mit der Versorgungsrealität in Deutschland sowie mit der Bewertungspraxis anderer Organisationen berücksichtigt werden.</p> <p>Die Erfahrung zeigt, dass ein nicht belegter Zusatznutzen erhebliche Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln in Deutschland haben kann. Eine fehlende Anerkennung des Endpunktes PFS bzw. des Zusatznutzens bedeutet für Patientinnen in Deutschland ein hohes Risiko <b>von der Versorgung mit diesem innovativen Arzneimittel einer neuen Wirkstoffklasse ausgeschlossen</b> zu werden. Dies stünde im deutlichen <b>Widerspruch zu anderen europäischen Ländern</b>, in denen die Versorgung mit den Arzneimitteln dieser neuen Wirkstoffklasse durch positive Bewertungen der jeweiligen HTA-Institutionen (NICE und HAS) gewährleistet wurde.</p>	
<p><b>Zeit bis zur Chemotherapie ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</b></p> <p>Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten (nächsten) Chemotherapie“ liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein statistisch signifikanter Vorteil vor mit HR = 0,65 [95%-KI: 0,50; 0,85], p = 0,001. Der Endpunkt war definiert als „die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache“.</p>	<p>Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung neben PFS auch den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus.</p> <p>Nach Auffassung des vfa, ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die <b>unmittelbare Patientenrelevanz</b> der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wird aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch <b>durch die medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG deutlich dargelegt</b> [9].</p> <p>Aus der Sicht des vfa, sollte der <b>Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“</b> vom G-BA als <b>patientenrelevanter Endpunkt</b> in der Nutzenbewertung im Einklang mit den Voten der Fachgesellschaften berücksichtigt werden.</p>	<p>Für die Studie MONALEESA-2 ergeben sich allerdings hinsichtlich der Aussagekraft und Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt deutliche Unsicherheiten:</p> <p>Auf Basis des Datenschnittes vom 2. Januar 2017 lässt sich feststellen, dass bei 33,7% der Patientinnen nach dem Behandlungsende im Rahmen der Studie MONALEESA-2 eine erste nachfolgende Chemotherapie initiiert wurde. Ein direkter Wechsel auf eine Chemotherapie fand bei 26,6% der Studienteilnehmer statt (22,8% im Interventionsarm versus 30,4% im Kontrollarm). Die meisten Patientinnen führten nach dem Progress die Behandlung leitlinienkonform mit einer weiteren endokrinen Monotherapie fort.</p> <p>Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für beziehungsweise gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Zum Beispiel können die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere hämatotoxische und hepatotoxische Effekte) potenziell einen Einfluss darauf gehabt haben, dass im Ribociclib-Arm nachfolgende Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm.</p> <p>Weiterhin ist vor dem Hintergrund der vorliegen Datenunreife unklar, inwieweit Ribociclib die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten verzögern kann, die nach einem Versagen der initialen endokrin-basierten Therapie für weitere endokrine Therapien infrage kommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mögliche Vorteile von Ribociclib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen.</p>
<p><b>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV</b></p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> ist <b>identisch mit dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudien</b>. In einer solchen Konstellation <b>widerspricht</b> jedoch die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Hinweis auf einen geringeren Nutzen) der <b>Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV</b>, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen <b>Verstoß gegen diese Bindungswirkung</b>, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht.</p>	<p>Für Ribociclib in Kombination mit Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Letrozol zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt. Inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte progressionsfreie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirken, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

- [1] Lux, M. (2017) Die problematische Beurteilung von Wirksamkeit beim metastasierten Brustkrebs. „Patientenrelevante Endpunkte in der Onkologie“: Vortrag bei DGHO Frühjahrstagung Berlin, 3. März 2017.
- [2] Berg P, Book K, Dinkel A et al. Progredienzanxiety bei chronischen Erkrankungen. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2011; 61: 32–37
- [3] Herschbach P, Dankert A, Duran-Atzinger G et al. Diagnostik von Progredienzanxiety – Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzanxiety bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation. Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin. *Psychotherapie und Medizinische Psychologie der Technischen Universität München* 2001; 7
- [4] Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. In: Göring U, Hrsg. *Psycho-Oncology Recent Results in Cancer Research*. Berlin: Springer; 2014: 11–29
- [5] Mehnert A, Herschbach P, Berg P et al. Progredienzanxiety bei Brustkrebspatientinnen - Validierung des Progredienzanxiety-Fragebogens PA-F-KF. *Z Psychosom Med Psychother* 2006; 52: 274–288
- [6] Hesse M, Heydweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L: Angst bei fortschreitenden Erkrankungen *Dtsch med Wochenschr* 2016; 141(17): 1229-1234 DOI: 10.1055/s-0042-108680 24.August 2016 (online)
- [7] Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (2017): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms
- [8] Bleß, HH. Nutzenbewertung mit Augenmaß. Eckpunkte zum sinnvollen Umgang mit Surrogaten in der Onkologie. (2017) IGES Institut, Vortrag, Berlin, 9.11.2017.
- [9] G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Palbociclib.

## 5.9 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05 Januar 2018
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel, Germany

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.12.2017 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Ribociclib (Kisqali®) nehmen.</p> <p>Ribociclib wird angewendet in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie.</p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Fulvestrant (Faslodex®), welcher seit Juli 2017 auch zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden kann, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben.</p> <p>Die Kombination von Ribociclib und Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Brustkrebs ist Gegenstand aktueller, vom Hersteller von Ribociclib unterstützter Forschung (clinicaltrials.gov ID NCT02632045). Darüber hinaus hat AstraZeneca ebenfalls einen Wirkstoff zur Behandlung des Mammakarzinoms in der Entwicklung.</p> <p>Aufgrund dieser beiden Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu Ribociclib betroffen.</p> <p><b>Nutzenbewertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ribociclib zieht das IQWiG den Endpunkt PFS zur Herleitung des Zusatznutzens nicht heran. PFS ist definiert als das Zeitintervall zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression und oder dem Tod durch jegliche Ursache. PFS wird, nach Ansicht des Instituts, nicht per se als patientenrelevant eingestuft wird, da die Beurteilung des Krankheitsfortschritts auf bildgebenden Verfahren, und nicht auf von Patientinnen wahrnehmbaren Symptomen beruht.</p> <p>Konträr dazu vertritt AstraZeneca die Ansicht, dass es sich bei PFS um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt handelt und dieser somit in die Nutzenbewertung einzuschließen ist.</p> <p>Eine Krankheitsprogression beeinflusst die physische und psychische Gesundheit der Patienten und Patientinnen und führt im Allgemeinen in letzter Konsequenz zum Tod [1], [2]. Durch das Fortschreiten der Metastasierung kommt es letztlich zu einer Zunahme von Symptomen wie Knochenschmerzen, Husten oder Dyspnoe oder neurologischer Symptome [3]. Sowohl ein symptomatischer als auch asymptomatischer Progress wirkt sich auf das psychologische Wohlbefinden aus und kann sich z.B. in Anspannung, Depression, Isolation, Trauer oder Verzweiflung äußern [4]–[6]. Außerdem ergeben sich durch den Befund therapeutische Konsequenzen, die von unmittelbarer Bedeutung</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um</p>



Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Patienten und Patientinnen sind. Dies trifft auch bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom zu [7].</p> <p>Zu den therapeutischen Konsequenzen zählen zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und ein Wechsel des Therapieschemas (oder ggf. der Einstellung der Therapie), um die symptomatische Progression bzw. die Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität möglichst lange hinauszuzögern.</p> <p>Die Progression ist folglich ein Parameter, der zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, und in der Folge untrennbar mit der Frage der optimalen Behandlung der Patientinnen verknüpft ist. Die Feststellung der Progression ist dabei sowohl anhand der Symptomatik als auch durch bildgebende Verfahren möglich. Bildgebende Verfahren genießen in der klinischen Praxis einen hohen Stellenwert, da sie die frühestmögliche Erkennung eines Rezidivs bzw. Krankheitsfortschritts erlauben. Die Operationalisierung nach den objektiven RECIST Kriterien ist international anerkannt und in der klinischen Praxis etabliert [3], [8]–[11].</p> <p>Die Auffassung von AstraZeneca wird durch die European Medicines Agency (EMA) bestärkt, die die Heilungsrate, das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie/progressionsfreie Überleben als primäre Endpunkte in onkologischen Studien akzeptiert. Auch wenn positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben das überzeugendste Ergebnis einer klinischen</p>	<p>etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie darstellen, wird von der EMA auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens grundsätzlich als patientenrelevant in onkologischen Studien angesehen [12]. Für die EMA ist der Zusammenhang zwischen einer Progression und der Wichtigkeit der Verzögerung oder Verschlechterung von Symptomen und dem Bedarf einer Folgetherapie evident [13].</p> <p>Aus methodischer Sicht kommt hinzu, dass PFS insbesondere dann zur Evaluation des Zusatznutzens herangezogen werden sollte, wenn bereits etablierte wirksame Therapien im Anwendungsgebiet bestehen. Dies ist bei der Behandlung von Brustkrebs der Fall. Würde bei Krankheitsentitäten mit vielen etablierten Therapieoptionen der primäre Endpunkt Gesamtüberleben gewählt, dann hinge das Ergebnis der Studie auch von der Qualität der nachfolgend durchgeführten Behandlungen ab. Das hätte zur Konsequenz, dass der wahre Effekt der untersuchten Intervention von der Qualität der durchgeführten Folgetherapien verdeckt würde. Weder die Standardisierung des Behandlungsablaufs der Folgetherapien noch das Vorenthalten von Nachfolgetherapien stellen dabei adäquate Auswege dar. Bei einer Vielzahl von Folgetherapien ist es folglich aus praktischen und ethischen Gründen sehr schwierig, eine Studie durchzuführen, mit der eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden kann. In dieser Situation ist die Verwendung von PFS sehr sinnvoll [14].</p> <p>Im Bereich Brustkrebs liegt außerdem Evidenz für die Verwendung von PFS zusätzlich als Surrogat für das</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberleben vor [15].</p> <p><b>Nutzenbewertung des Endpunktes Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ribociclib zieht das IQWiG den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zur Herleitung des Zusatznutzens nicht heran. Der Endpunkt ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten darauffolgenden Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod durch jedwede Ursache. Der Endpunkt wird, nach Ansicht des Instituts, nicht per se als patientenrelevant eingestuft, da Aussagen über die Lebensqualität und Morbidität auch durch andere Endpunkte abgebildet seien.</p> <p>Konträr dazu vertritt AstraZeneca die Ansicht, dass es sich bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt handelt und dieser somit in die Nutzenbewertung einzuschließen ist.</p> <p>Der Beginn einer Folgetherapie ist grundsätzlich für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz [16]. Jegliche Initiierung einer Folgetherapie stellt eine Anpassung im Rahmen der Therapiestrategie dar, die für eine Patientin insgesamt als einschneidend und relevant betrachtet werden kann. Die Notwendigkeit einer Folgetherapie signalisiert der Patientin, dass sie ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreicht hat, das ohne Folgetherapie mit einer verstärkt symptomatischen</p>	<p>Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.</p> <p>Für die Studie MONALEESA-2 ergeben sich allerdings hinsichtlich der Aussagekraft und Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt deutliche Unsicherheiten:</p> <p>Auf Basis des Datenschnittes vom 2. Januar 2017 lässt sich feststellen, dass bei 33,7% der Patientinnen nach dem Behandlungsende im Rahmen der Studie MONALEESA-2 eine erste nachfolgende Chemotherapie initiiert wurde. Ein direkter Wechsel auf eine Chemotherapie fand bei 26,6% der Studienteilnehmer statt (22,8% im Interventionsarm versus 30,4% im Kontrollarm). Die meisten Patientinnen führten nach dem Progress die Behandlung leitlinienkonform mit einer weiteren endokrinen Monotherapie fort.</p> <p>Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für beziehungsweise gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Progression bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität einhergehen würde.</p> <p>Dies trifft auch auf die erste nachfolgende Chemotherapie zu, die als zytotoxische Therapieform im Speziellen oftmals mit signifikanten und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen assoziiert ist. Die intravenöse Applikation einiger Chemotherapeutika schränkt die Lebensqualität zusätzlich ein. Das Nebenwirkungsprofil von Chemotherapeutika äußert sich insgesamt in einer zusätzlichen psychosozialen Belastung der Patientinnen [17]. Nachgerade ist das Hinauszögern einer Folgetherapie auch deshalb ein Therapieziel [18].</p> <p>Abschließend hat der Endpunkt aufgrund der häufig notwendigen weiteren Therapielinien in diesem Krankheitsstadium des Mammakarzinoms eine ausgesprochene Nähe zur Versorgungsrealität und ist deshalb auch von bedeutender Relevanz in der therapeutischen Praxis. Der Endpunkt spiegelt die in der Praxis für viele Patientinnen unvermeidbar eintretende Situation des Abwägens der Therapieentscheidung zwischen Patientin und Arzt wider, die auf Basis der fallspezifischen und patientenindividuellen Gegebenheiten und der Präferenzen der Patientinnen getroffen wird.</p> <p><b>Fazit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nach Ansicht von AstraZeneca ist PFS als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</li> <li>- Nach Ansicht von AstraZeneca ist die Zeit bis zur ersten</li> </ul>	<p>nicht beschrieben. Zum Beispiel können die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere hämatotoxische und hepatotoxische Effekte) potenziell einen Einfluss darauf gehabt haben, dass im Ribociclib-Arm nachfolgende Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm.</p> <p>Weiterhin ist vor dem Hintergrund der vorliegen Datenunreife unklar, inwieweit Ribociclib die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten verzögern kann, die nach einem Versagen der initialen endokrin-basierten Therapie für weitere endokrine Therapien infrage kommen.</p> <p>Mögliche Vorteile von Ribociclib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachfolgenden Therapie ein patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend ist auch die Operationalisierung des Endpunkts als ‚Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie‘ als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

## Literaturverzeichnis

- [1] M. S. Walker, M. Hasan, Y. M. Yim, E. Yu, E. J. Stepanski, und L. S. Schwartzberg, „Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients“, *Health Qual. Life Outcomes*, Bd. 9, S. 46, Juni 2011.
- [2] A. Chakravarty und R. Sridhara, „Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues“, *Stat. Methods Med. Res.*, Bd. 17, Nr. 5, S. 515–518, Okt. 2008.
- [3] Wörmann u. a., „Mammakarzinom der Frau — Onkopedia“. Apr-2017.
- [4] M. Hesse, K. Heydweiller, M. Mücke, H. Cuhls, und L. Radbruch, „[Anxiety in progressive disease]“, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946, Bd. 141, Nr. 17, S. 1229–1234, Aug. 2016.
- [5] M. Høyer u. a., „Health-related quality of life among women with breast cancer - a population-based study“, *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, Bd. 50, Nr. 7, S. 1015–1026, Okt. 2011.
- [6] L. Koch, L. Jansen, H. Brenner, und V. Arndt, „Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥5 years) cancer survivors—a systematic review of quantitative studies“, *Psychooncology.*, Bd. 22, Nr. 1, S. 1–11, Jan. 2013.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“. 17-März-2011.
- [8] Gradishar u. a., „NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. Version 3.2017“. 10-Nov-2017.
- [9] F. Cardoso u. a., „3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)“, *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, Bd. 28, Nr. 1, S. 16–33, Jan. 2017.
- [10] AGO Breast Committee, „Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2017. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)“. 2017.
- [11] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“. Dez-2017.
- [12] Committee for Medicinal Products for Human Use, „Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man“. 25-Feb-2016.
- [13] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), „Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline“. 27-Nov-2012.

- [14] DGHO, „Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010“. 26-Nov-2010.
- [15] C. Beauchemin, D. Cooper, M.-È. Lapierre, L. Yelle, und J. Lachaine, „Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer“, *Oncotargets Ther.*, Bd. 7, S. 1101–1110, Juni 2014.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), „Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Olaparib von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Olaparib“. 01-Sep-2015.
- [17] S. Singer *u. a.*, „Breast Cancer Patients’ Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II“, *Breast Care Basel Switz.*, Bd. 10, Nr. 2, S. 95–100, Apr. 2015.
- [18] A. M. Brufsky, „Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer“, *Clin. Med. Insights Oncol.*, Bd. 9, S. 137–147, 2015.

### 5.10 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	5. 1. 2018
Stellungnahme zu	Ribociclib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>



Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Ribociclib (Kisqali®) ist das zweite Verfahren für gezielte Arzneimittel zur Therapie von Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom. Ribociclib ist zugelassen zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th rowspan="2">G-BA ZVT</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Postmenopausal</td> <td>Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen</td> <td>beträchtlich</td> <td>hoch</td> <td>geringer als ZVT</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Phase-III-Studie MONALEESA-2 zum Vergleich von Ribociclib + Letrozol vs Letrozol. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Auch der Verzicht auf die Bildung von Subgruppen ist sinnvoll.</li> <li>• Die Kombination von Letrozol + Ribociclib führt gegenüber Letrozol zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,57; Median 9,3 Monate) und zur Steigerung der Remissionsrate. Die Nachbeobachtungszeit ist zu kurz für eine Bewertung der Gesamtüberlebenszeit.</li> </ul>						Subpopulationen	G-BA ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Postmenopausal	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen	beträchtlich	hoch	geringer als ZVT	Hinweis
Subpopulationen	G-BA ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
Postmenopausal	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen	beträchtlich	hoch	geringer als ZVT	Hinweis																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.</li> <li>• Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Neutropenien liegt bei etwa 60%, die Rate febriler Neutropenien nur bei 1,2%.</li> </ul> <p>Mit Ribociclib führt auch der zweite CDK4/6-Inhibitor zu einer beeindruckenden Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Das stellt in Ausmaß und Konsequenz einen Patienten-relevanten Nutzen dar. Unsere Einordnung der CDK4/6-Inhibitoren entspricht den Empfehlungen von Leitlinien und der Schlussfolgerung von HTA-basierten Bewertungen in anderen europäischen Ländern.</p> <p>Im indirekten Vergleich ihrer Wirksamkeit unterscheiden sich die verschiedenen CDK4/6 Inhibitoren nicht deutlich voneinander.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebsspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Tabelle 2: Zugelassene Arzneimittel beim HR-positiven, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom</b>			
Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung	
		Erstlinie	Zweit- oder spätere Linie
Endokrine Therapie	Anastrozol	X	X
	Exemestan	X	X
	Fulvestrant		X
	Goserelin	X	X
	Letrozol	X	X
	Tamoxifen	X	X
	Toremifen	X	
	Weitere zielgerichtete Therapie	Bevacizumab, in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin	X
Everolimus, in Kombination mit Exemestan			X
Palbociclib, in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant/GnRH Analogon (Zweitlinie)		X	X
Ribociclib, in Kombination mit einem Aromatasehemmer		X	X
Zytostatische Therapie	Capecitabin		X
	Cyclophosphamid	X	X

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Docetaxel	X	X	
	Doxorubicin	X	X	
	Doxorubicin, liposomal			
	Epirubicin	X	X	
	Eribulin		X	
	5-Fluorouracil		X	
	Gemcitabin, in Kombination mit Paclitaxel		X	
	Mitoxantron	X	X	
	Paclitaxel	X	X	
	Paclitaxel, Albumin-gebunden		X	
	Vinorelbin		X	
<p>Unsere aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom sind in Abbildung 1 dargestellt [4]. Gegenüber der vorherigen Version wurde ‚Palbociclib‘ durch ‚CDK4/6 Inhibitoren‘ ersetzt.</p> <p><b>Abbildung 1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei HR positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [4]</b></p>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD     A[keine endokrine Vortherapie] --&gt; B[prä-/perimenopausal]     A --&gt; C[postmenopausal]          B --&gt; D[Ausschaltung der Ovarialfunktion + Tamoxifen]     D --&gt; E[Rezidiv unter adjuvanter endokriner Therapie, Nicht-Ansprechen oder Progress unter palliativer endokriner Therapie]     E --&gt; F[Ausschaltung der Ovarialfunktion + Aromatasehemmer]     E --&gt; G[Ausschaltung der Ovarialfunktion + Fulvestrant]     E --&gt; H[Ausschaltung der Ovarialfunktion + Fulvestrant + Palbociclib]          C --&gt; I[Aromatasehemmer]     C --&gt; J[Aromatase-Hemmer + CDK4/6 Inhibitor]     I --&gt; K[Kontraindikationen/Unverträglichkeit]     K --&gt; L[Tamoxifen]     J --&gt; M[Rezidiv unter adjuvanter endokriner Therapie, Nicht-Ansprechen oder Progress unter palliativer endokriner Therapie]     L --&gt; M          M --&gt; N[Fulvestrant]     M --&gt; O[Fulvestrant + CDK4/6 Inhibitor]     M --&gt; P[Exemestan + Everolimus]     M --&gt; Q[Tamoxifen]          N --&gt; R[Fulvestrant + Palbociclib]     </pre>	<p>Ribociclib ist ein Inhibitor von CDK (Cyclin-Dependent-Kinase) 4 und CDK6. CDK4 und 6 gehören zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Die Interaktion von Cyclin mit CDK4 und CDK6 fördert über die Hyperphosphorylierung des Retinoblastom-Proteins den Übergang</p>

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus. Alterationen im CyclinD-CDK4/6-Rb-Signalübertragungsweg sind mit endokriner Resistenz beim HR-positivem Mammakarzinom assoziiert. Die Daten randomisierter Studien zur gezielten Therapie des HR positiven, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms mit CDK4/6 Inhibitoren sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 3: Gezielte Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms mit CDK4/6 Inhibitoren</b></p>							
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
Finn, 2015 [6] Dossier AMNOG	ER+/HER2-, Erstlinie	Letrozol	Letrozol + Palbociclib	165	32 vs 42  p = 0,004	10,2 vs 20,2  0,49 p = 0,004	33,5 vs 37,5  0,81 n. s.
Finn, 2016 [7] Dossier AMNOG	ER+/HER2-, Erstlinie	Letrozol	Letrozol + Palbociclib	666	34,7 vs 42,1  p = 0,004	14,5 vs 24,8  0,57 p < 0,0001	
Cristofanilli, 2016, [8] Dossier AMNOG	ER+, HER2-, Zweitlinie	Fulvestrant	Fulvestrant / Goserelin + Palbociclib	521	9 vs 19	4,6 vs 9,5  0,46 p < 0,0001	n. e. vs n. e.  1,02 n. s.
Hortobagyi, 2016 [9]	ER+, HER2-, Erstlinie	Letrozol	Letrozol + Ribociclib	668	37,1 vs 52,7	16,0 vs 25,3  0,57	33,0 vs n. e.  0,75

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Dossier AMNOG						p < 0,001	p = 0,059	
Tripathy, 2017 [10]	ER+, HER2-, Erstlinie prä-/peri- menopausal	Tamoxifen / Aromatase- Inhibitor + Goserelin + Ribociclib	Tamoxifen / Aromatase- Inhibitor + Goserelin + Ribociclib	672	36,4 vs 50,9  p < 0,001	13,0 vs 23,8  0,553  p < 0,001		
Goetz, 2017 [11]	ER+/HER2-, Erstlinie postmenopausal	Letrozol	Letrozol + Abemaciclib	493	44 vs 59	14,7 vs n.e.  0,54  p < 0,000021		
Sledge, 2017 [12]	ER+, HER2-, Zweitlinie	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	669	21,3 vs 48,1	9,3 vs 16,4  0,553  p < 0,001		

<sup>1</sup> N - Anzahl Patientinnen; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. - nicht signifikant;

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Ribociclib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie und vom Menopausenstatus entsprechen den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5].</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie MONALEESA-2 zum Vergleich von Letrozol + Ribociclib vs Letrozol. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Auswertung zum Datenschnitt vom Januar 2017 zeigt eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,75 und einem p-Wert</p>	



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von 0,059.</p> <p>In einer vom pU durchgeführten Subgruppenanalyse bei Patientinnen mit viszerale Metastasen ist die signifikante Verlängerung der Überlebenszeit statistisch signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,53 und einem p-Wert von 0,046.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ribociclib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,57 und einem Median von 9,3 Monaten.</p> <p>Die Ansprechraten lagen im Ribociclib- um absolut 15% höher als im Kontroll-Arm. Einschränkend ist anzumerken, dass 22% der Patientinnen ossäre Metastasen als alleinige Manifestation hatten. Diese sind bildgebend zur Erfassung der Remissionsrate nur sehr eingeschränkt geeignet.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MONALEESA-2 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-B23 und EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Zur Erklärung und zur kritischen Einordnung sind drei Punkte anzumerken:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Beobachtungszeit war unter Ribociclib aufgrund der verbesserten progressionsfreien Überlebenszeit deutlich länger als im Kontroll-Arm.</li> <li>- Die Erhebung endete mit dem Progress. Mögliche Unterschiede der Lebensqualität zwischen den Armen aufgrund der Belastung durch den Krankheitsprogress und die Einleitung stärker belastender Behandlungen wie Chemotherapie oder anderer Kombinationstherapien werden nicht erfasst.</li> <li>- Alle Patientinnen in MONALEESA-2 waren im ECOG Status 0 (61%) oder 1 (39%). Patienten mit stärkerer Belastung durch die metastasierte Erkrankung waren in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war im Ribociclib- viel höher als im Kontroll-Arm auf: <b>81,7</b> vs <b>32,7%</b>. Schwere Nebenwirkungen, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie Grad 4 (9,6%), Neutropenie Grad 3 (49,7%) und Erhöhung der SGPT (9,3%). Die Rate schwerer Infektionen lag im Ribociclib- etwas, aber nicht statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm mit <b>4,2</b> vs <b>2,4%</b>. Febrile Neutropenien traten im Ribociclib-Arm bei 1,2% der Patienten auf. Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG wurde im CTCAE Grad 3/4 bei 0,9% der Patienten im Ribociclib-Arm beobachtet. Klinisch kam es zu keiner Häufung kardialer Komplikationen.</p> <p>Die Rate von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war im Ribociclib- statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm mit <b>16,8</b> vs <b>3,9%</b>. Die Angaben differieren von den Angaben in der Primärpublikation, in denen gleiche Raten für beide Arme berichtet wurden [9].</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Aufgrund der eher ideologischen Festlegung einer Nicht-Berücksichtigung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevantem Endpunkt erfasst der Bericht nicht alle erfassten Parameter der Zulassungsstudie. Die Methodik des IQWiG weicht hier weiterhin von den Kriterien der Zulassungsbehörden und dem</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgehen anderer europäischer Länder ab. Entsprechend unausgewogen ist der Vorschlag zur Bewertung des Zusatznutzens.	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Ribociclib ist das zweite Arzneimittel aus der neuen Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren. Damit ergeben sich – wie bei allen neuen Substanzklassen – bezüglich des therapeutischen Einsatzes zwei zentrale Fragen:</p> <p>1. Handelt es sich um eine wirksame Therapie?</p> <p>In Tabelle 2 haben wir Daten zu den drei CDK4/6 Inhibitoren zusammengefasst, die am weitesten in der klinischen Entwicklung sind: Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib. Für Palbociclib und Ribociclib liegen Daten für prä- und postmenopausale Patientinnen, für Abemaciclib für postmenopausale Patientinnen vor. Alle drei Arzneimittel führen zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, in der Erstlinientherapie um etwa 10 Monate. Bemerkenswert ist, dass die progressionsfreie Überlebenszeit in den bisher publizierten 7 Studien im sehr ähnlichen Umfang verlängert wird, die Hazard Ratios liegen alle zwischen 0,46 und 0,57. Die Remissionsraten sind durchgehend um 10-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>15% höher als in den Kontrollarmen. Das Gesamtüberleben ist in allen bisher publizierten Studien nicht signifikant verlängert. Keine der Studien hat Gesamtüberleben als primären Endpunkt, entsprechend sind auch die geplanten Fallzahlen in keiner Studie ausreichend für diesen primären Endpunkt. Die alternative Möglichkeit einer metaanalytischen Auswertung der Zulassungsstudien zu Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib wurde nach unserem Wissen bisher nicht genutzt.</p> <p>Die klinische Relevanz des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) als Endpunkt haben wir bereits mehrfach diskutiert. PFÜ wird von allen Zulassungsbehörden als primärer Studienendpunkt bei fortgeschrittenen/metastasierten Tumoren anerkannt. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt progressionsfreies Überleben den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Folgetherapien. Beim HR positivem Mammakarzinom mit einer mehrjährigen Überlebenszeit ist dieser Aspekt relevant. Beim HR-positiven Mammakarzinom ist die endokrine Therapie die Standardbehandlung und sollte mit Ausnahme von Patientinnen mit hoher Tumorsymptomatik einer Chemotherapie vorgezogen werden. Wir sehen den patientenrelevanten Nutzen des Endpunktes progressionsfreies Überleben in der Vermeidung oder Verzögerung zytostatischer Mono-oder Kombinationstherapie als nächstfolgender Therapielinie. Zytostatische Therapie ist mit deutlich stärkeren Nebenwirkungen belastet, und wird vor allem von Patientinnen mit hohem Alter und erheblicher Komorbidität nicht toleriert. Lang anhaltende Nebenwirkungen wie Neurotoxizität schränken die</p>	<p>Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität nachhaltig ein. Einen niedrigen Hazard Ratio beim PFÜ bewerten wir als zusätzliches Kriterium für einen Zusatznutzen.</p> <p>2. Welches der verfügbaren Arzneimittel sollte eingesetzt/empfohlen werden?</p> <p>Mangels Head-to-Head-Studien können nur indirekte Vergleiche gezogen werden. Ribociclib ist, wie auch Palbociclib, mit einer Neutropenie belastet. Diese ist spontan reversibel und führt selten zu einer febrilen Neutropenie. Die prophylaktische Gabe von G-CSF ist nicht erforderlich. Die von der EMA hervorgehobene Verlängerung der QT-Zeit im EKG ist ebenfalls ein seltenes Ereignis, das nicht zu einer klinischen Symptomatik führt. Das von der FDA für die USA zugelassene, von der EMA für Europa bisher nicht zugelassene Abemaciclib führt nur bei etwa 20% der Patientinnen zu schweren Neutropenien, dafür bei etwa 10% der Patientinnen zu schwerer Diarrhoe.</p> <p>In ONKOPEDIA haben wir uns entschieden, die Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren im Therapiealgorithmus für das metastasierte HR+ Mammakarzinom in der Erst- und in der Zweitlinientherapie zu empfehlen, ohne Priorisierung eines spezifischen Arzneimittels. Der größere Gewinn mit einer stärkeren Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit wird beim Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren in der Erstlinientherapie erzielt.</p> <p>In der Therapiesequenz ist unklar, ob ein erneuter Einsatz von Ribociclib in der Zweitlinientherapie in Kombination mit Fulvestrant nach</p>	<p>bekannt, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein. Für die Studie MONALEESA-2 ergeben sich allerdings hinsichtlich der Aussagekraft und Interpretation der Ergebnisse zu dem Enpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ deutliche Unsicherheiten:</p> <p>Auf Basis des Datenschnittes vom 2. Januar 2017 lässt sich feststellen, dass bei 33,7% der Patientinnen nach dem Behandlungsende im Rahmen der Studie MONALEESA-2 eine erste nachfolgende Chemotherapie initiiert wurde. Ein direkter Wechsel auf eine Chemotherapie fand bei 26,6% der Studienteilnehmer statt (22,8% im Interventionsarm versus 30,4% im Kontrollarm). Die meisten Patientinnen führten nach dem Progress die Behandlung leitlinienkonform mit einer weiteren endokrinen Monotherapie fort.</p> <p>Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für beziehungsweise gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Zum Beispiel können die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere hämatotoxische und hepatotoxische Effekte) potenziell einen Einfluss darauf gehabt haben, dass im Ribociclib-Arm nachfolgende Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorbehandlung in der Erstlinientherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer sinnvoll ist.	<p>Weiterhin ist vor dem Hintergrund der vorliegen Datenunreife unklar, inwieweit Ribociclib die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten verzögern kann, die nach einem Versagen der initialen endokrin-basierten Therapie für weitere endokrine Therapien infrage kommen.</p> <p>Mögliche Vorteile von Ribociclib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_20\\_Chemotherapie\\_mit\\_o\\_der\\_ohne\\_zielgerichtete\\_Substanzen\\_beim\\_metastasierten\\_Mammakarzinom.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_o_der_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf)
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2017. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Costa A, Norton L et al.: 3<sup>rd</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 31:244-259, 2017. DOI: [10.1016/j.breast.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.001)
6. Finn RS, Crown JP, Lang I et al.: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 16:25-35, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3)
7. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1925-1936, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303)
8. Cristofallini M, Turner NC, Bondarenko I et al.: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 17:425-439, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 375:1738-1748, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709)
10. Tripathy D, Sohn J, Im SA et al.: First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized Phase III MONALEESA-7 trial San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract GS2-05, 2017.
11. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 35:3638-3646, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155)
12. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al.: MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 35:2875-2884, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585)



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ribociclib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Januar 2018

von 11.00 Uhr bis 12.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Heisser  
Frau Specht

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber  
Frau Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Grävinghoff  
Herr Dr. Stoffregen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Barth  
Herr Dr. Guderian  
Herr Dr. Holler  
Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Böhme  
Herr Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Hell  
Frau Dr. Mossmann

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Lüftner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Frau Dr. Brucker

Angemeldeter Teilnehmer der **Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren Ribociclib, § 35a. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2017. Zunächst die üblichen Präliminarien: Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben zum einen Novartis Pharma GmbH als Hersteller, die DGHO, die DGS, die AGO, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, dann AstraZeneca, Eisai, Lilly Deutschland sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Dr. Barth, Herr Dr. Guderian, Herr Dr. Holler und Herr Dr. Stemmer, dann müssten da sein für AstraZeneca Herr Heisser – Frau Specht kommt nicht; gut –, dann für die DGHO Frau Professor Lüftner, Herr Professor Wörmann – Dankeschön für die Mail von 6.38 Uhr, Herr Professor Wörmann; das hat nichts mit der Anhörung zu tun, nur damit Sie nicht irritiert sind. Da habe ich mir meine Gedanken gemacht, dass Sie um 6.38 Uhr schon Mails schreiben. Wegen des Zurufs füge ich an: Relativ spät, fand ich auch. Für die DGS Frau Dr. Brucker, für Eisai Frau Dr. Hübner, Frau Dr. Peters kommt später, dann für die AGO Herr Professor Schmidt, dann für Lilly Herr Grävinghoff – er ist nicht da – wohl aber Herr Dr. Stoffregen, dann für Pfizer Frau Böhme und Herr Dr. Krüger, für Roche Frau Dr. Mossmann; Frau Dr. Hell kommt nicht; okay, Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir beginnen, und ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer wie üblich die Möglichkeit geben, einleitend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen.

Geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte immer Name, entsendende Institution oder Unternehmen nennen und Mikrofon benutzen. Wir haben es heute in der Anhörung ja mit einem Wirkstoff zu tun, den wir schon einmal von einem anderen pharmazeutischen Unternehmer bewertet haben. Probleme liegen damit auf dem Tisch. Für uns ist ganz wichtig, dass wir heute ein bisschen Klarheit bekommen über die Frage, wann weitere Datenschnitte für die Studie MONALEESA-2 geplant sind, insbesondere zum Gesamtüberleben; das ist ganz klar. Dann stellt sich die Frage, die wir hier an dieser Stelle auch in einem anderen Zusammenhang diskutiert haben: Ist von unterschiedlichen Therapieeffekten in den Subgruppen auszugehen? Wie ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ einzuschätzen? Wie wird das Nebenwirkungspotenzial, insbesondere von den Praktikern eingeschätzt? Im EPAR werden neben der Neutropenie auch Nierentoxizität, QT-Zeit-Verlängerung mit Synkope und Lebertoxizität als Risiken genannt. Darüber sollten wir einmal kurz sprechen. Falls jemand diese Frage beantworten wollte, ich weiß nicht, ob sie jemand beantwortet, könnte man auch über die Frage diskutieren, ob es relevante Unterschiede zwischen Palbociclib und Ribociclib gibt. Das stellte ich aber anheim; denn da wird man in einer Anhörung sicherlich eher sehr vorsichtig sein. – Aber zunächst einmal der pharmazeutische Unternehmer. Wer möchte? – Herr Dr. Holler, bitte schön.

**Herr Dr. Holler (Novartis):** Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zur Einführung. Bevor ich

anfänge, will ich noch ganz kurz die Rollen meiner Kollegen vorstellen. Frau Barth und Herr Dr. Stemmer sind im Bereich Marktzugang und Erstattung verantwortlich für das Nutzendossier; Herr Dr. Guderian ist im Bereich Medizin zuständig für die klinischen Studien zu Ribociclib. Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Erstlinientherapie von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom angewendet. Nach einer kurzen Einleitung zur Therapiesituation möchte ich auf drei Themen fokussieren. Dabei ist sicherlich der letzte Aspekt einzigartig in dieser Indikation.

Zu Beginn will ich ein paar Besonderheiten in dieser Indikation Ihnen vergegenwärtigen, die von Relevanz für die heutige Diskussion sein könnten. Brustkrebs ist in diesem Krankheitsstadium in der Regel unheilbar. Das mittlere Überleben dieser Patientinnen beträgt rund zwei bis vier Jahre. In der hier betrachteten frühen Phase der fortgeschrittenen Erkrankung weisen die Patientinnen jedoch meist nur eine gering ausgeprägte Symptomatik auf. So entstehen zwei Therapieziele: zum einen die Verlängerung des Gesamtüberlebens und zum anderen die Stabilisierung der Lebensqualität. Dies bedeutet, die Progression hinauszuzögern und gleichzeitig durch regelmäßige Kontrollen eine Progression frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls die Therapie umzustellen, bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und damit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Der Hinauszögerung der Progression, also der Stabilisierung der Tumorsituation kommt daher in dieser Indikation eine besondere klinische Bedeutung zu. Eine Progression des Tumors hat Konsequenzen für die Therapie und damit natürlich auch massive Konsequenzen für die Patientinnen. Hierzu zählt zum Beispiel der Wechsel auf eine psychisch und körperlich belastende Chemotherapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken. – Soweit zur Einführung; nun zu den drei erwähnten Punkten. Zum Ersten: Aus unserer Sicht hat damit der Endpunkt PFS besonders in dieser Indikation eine große Bedeutung für die Patientinnen. In der Studie MONALEESA-2 verlängert Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol das progressionsfreie Überleben signifikant um über neun Monate auf mehr als zwei Jahre.

Zum Zweiten: Wir sehen, dass dem Zusatznutzen Nebenwirkungen entgegenüberstehen. Als Add-on-Therapie, zur endokrinen Therapie, kann Ribociclib Nebenwirkungen verursachen, die ein sorgfältiges Management der behandelnden Ärzte erfordern. Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, liegen signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib vor. Bei genauerem Hinsehen zeigt sich, dass die Unterschiede maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern, insbesondere Neutropenien, bestimmt wurden. Diese sind sowohl nach Einschätzung der Prüfarzte der Studie als auch der EMA zum Vorteil für die Patientinnen vorübergehend und reversibel. Vorgaben zu einem entsprechend engmaschigen Therapiemanagement sind in der Fachinformation umfassend enthalten, um auf die Patientinnen achtzugeben. Insofern schlagen wir vor, dass in die Betrachtung der Nebenwirkungsstatistik auch die Frage einbezogen wird, wie sich denn die Veränderung der Laborparameter auf das Befinden der Patientinnen auswirkt. Dies zeigt sich auch bei der Betrachtung von Systemorganklassen. Hier werden die Ereignisse erfasst, welche unmittelbare und spürbare Auswirkungen auf die Patientinnen haben wie zum Beispiel Infektionen als Folge einer Neutropenie. Nach dieser Betrachtung ergeben sich keine bzw. nur geringe Unterschiede durch die zusätzliche Gabe von Ribociclib. Dies wird auch durch die Angaben der Patientinnen selbst in der Lebensqualitätserhebung unterstützt. Zur

Bedeutung der Nebenwirkungen und Lebensqualität für die Patientinnen können die behandelnden Ärzte sicher noch detaillierter Auskunft geben.

Nun zum erwähnten Punkt drei: Lassen Sie mich auf die Kernaspekte der vorliegenden Evidenz fokussieren, die bislang in dieser Indikation nach unserem Wissen einzigartig sind. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich in der Interimsanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Hazard Ratio beträgt aber immerhin 0,75 mit einem p-Wert von 0,118. Für die Subgruppe der Patientinnen ohne Lungen- und/oder Lebermetastasen liegt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil vor. Damit wurde nach unserem Wissen erstmals für eine zugelassene Substanz in dieser Indikation ein Überlebensvorteil gezeigt. Die Patientinnen ohne Lunge- und/oder Lebermetastasen profitieren von einer annähernden Halbierung des Mortalitätsrisikos durch Ribociclib. Das IQWiG konnte aufgrund einer Veränderung der Methodik kurz vor der Dossiereinreichung diese Ergebnisse nicht bewerten. So können wir uns an die Bedingungen des G-BA aus früheren Verfahren zur Berücksichtigung von Subgruppen orientieren. Zum einen liegt eine biologische Rationale für unterschiedliche Behandlungsergebnisse vor. Das Merkmal Lunge- und/oder Lebermetastasen ist ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator. Aus diesem Grund war das Merkmal auch Stratifizierungsfaktor der Studie. Zum anderen trat für das Merkmal zudem für mehrere Endpunkte ein positiver Interaktionstest auf. Einer davon ist das Tumoransprechen. Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen sprechen besser auf die Ribociclib-Therapie an. Dies ist eine mögliche Erklärung für den Überlebensvorteil dieser Patientinnen.

Weiterhin ist der Anteil der Patientinnen mit diesem Merkmal mit rund 44 Prozent der Gesamtpopulation ausreichend groß, um gesicherte Aussagen für diese Population treffen zu können. Es ist daher aus unserer Sicht sachgerecht, die Subgruppenergebnisse zu berücksichtigen und auf Basis des signifikanten Überlebensvorteils einen Zusatznutzen für die Patientinnen ohne Lunge- und/oder Lebermetastasen auszusprechen.

Ein weiterer Aspekt sind die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“. Die Initiierung einer Chemotherapie markiert das Versagen des endokrinen Therapieansatzes und den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes, zunehmend lebensbedrohliches Krankheitsstadium. Die Chemotherapie ist mit bedeutsamen Nebenwirkungen und einer intravenösen Prozedur verbunden. Die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie kann daher von Relevanz sein. Auch der G-BA hat deshalb in einem früheren Verfahren den Endpunkt in seine Betrachtung eingeschlossen. In der MONALEESA-2-Studie war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib-Arm signifikant später erforderlich als im Kontroll-Arm der Studie. In der Gesamtschau sehen wir auf Basis einer Abwägung der positiven Effekte, zu denen insbesondere der signifikante Überlebensvorteil in einer klinisch relevanten Subgruppe gehört, und der unerwünschten Ereignisse einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ribociclib. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Holler. Ich will einmal beginnen mit dem ersten Punkt, den Sie adressiert hatten, Progress und daraus abgeleitet verbesserte Therapieoptionen und vor allen Dingen Lebensqualität. Da habe ich eine Frage an die Praktiker von der DGHO, vielleicht auch an Herrn Professor Schmidt von der AGO. Die DGHO hatte in ihrer Stellungnahme aufgeführt, dass die

Lebensqualität in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich gewesen sei; dann wird aber das Ganze dadurch relativiert, dass die Erhebung mit Progress endet und dann eben verschiedene Dinge, die später folgen, nicht abgebildet werden. Die DGS hat, wie es jetzt auch der pharmazeutische Unternehmer getan hat, insbesondere in dem verzögerten Einsatz der Chemotherapie einen für die Patientinnen hohen Zugewinn an Lebensqualität adressiert. Wie kann man diesen Widerspruch auflösen? – Vielleicht würde ich mit der DGHO beginnen. Wer macht das? – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das klingt mehr nach Widerspruch als es ist. Das progressionsfreie Überleben ist ja eine hier lang und intensiv diskutierte Thematik. Ich mache trotzdem eine kurze Einführung. Unser Grundziel als Ärzte ist, die Patienten zu heilen. Wenn das nicht geht, dann würden wir wenigstens die Überlebenszeit mit wenig Krankheit verlängern wollen. Die Situation haben wir zurzeit nicht, und wir haben auch die unglückliche Situation, dass die bisherigen Zulassungsstudien für die CDK4/6-Inhibitoren alle nicht auf Overall Survival getriggert gewesen sind. Damit können wir diesen Endpunkt hier nicht nehmen.

Progressionsfreies Überleben hat für uns drei Aspekte. Das eine ist, dass es Symptomatik lindern kann; das ist in dieser Studie kaum möglich, weil weitgehend asymptomatische Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen worden sind. Das finden wir grundsätzlich richtig. Patientinnen gerade in diesem Stadium des Mammakarzinoms haben Lungenmetastasen, Lebermetastasen oder andere und sind nicht schwerstkrank davon. Da würden wir auch nicht darauf warten, bis das so ist; das würde auch all unseren Überlegungen widersprechen. Das heißt, wir können nicht erwarten, dass wir hier eine Symptomminderung hinkriegen durch eine besonders effektive Therapie. Insofern spricht das nicht gegen das, was wir sonst argumentieren, aber die Situation ist völlig anders als beim nicht- kleinzelligen Lungenkarzinom, wo die meisten schwerkrank ankommen und Lebensqualität ganz gut messbar ist. Trotzdem: Viele – ich gehöre auch dazu –, die diese metastasierten Mammakarzinompatientinnen sehen und jetzt diese Präparate einsetzen, wenn sie sehen, die haben Metastasen – – Wenn wir dann eine Kontrolle machen und sagen: Der Tumor steht jetzt; dann sieht man ihnen die Erleichterung an, auch wenn das in unseren Bögen nicht erfasst wird, dass es ihnen besser geht; aber keinen Krankheitsprogress zu haben, ist für Frauen eine hohe bessere Lebensqualität, auch wenn alle Bögen, die wir haben, nicht nur sagen, dass sie besser schnaufen oder sich besser fühlen wegen weniger Schmerzen oder so etwas. Insofern halten wir progressionsfreies Überleben bei diesen asymptomatischen Patienten für einen hochrelevanten Punkt und fühlen uns ein bisschen bestätigt, dass die Franzosen und NICE dies inzwischen auch ähnlich sehen. Deswegen trage ich trotzdem diesen Konflikt kurz hier vor.

Wir haben uns in unseren Leitlinien entschieden, die CDK4/6-Inhibitoren aufzuführen, obwohl sie zurzeit keine Überlebenszeitverlängerung bieten, weil wir für diese Frauen PFS für einen relevanten Punkt halten. Wir wissen, dass wir damit Ihnen widersprechen, einen gewissen Widerspruch haben. Sie haben eine Richtlinie, für Palbociclib zu sagen, es hat keinen Zusatznutzen. Wir glauben, dass wir in diesem Punkt einen singulären Weg haben, dass Sie die PFS nicht akzeptieren. Wir halten PFS für relevant, deswegen haben wir es weiterhin noch in unseren Leitlinien und stehen auch dazu, dass wir das als Empfehlung geben.

Jetzt komme ich wieder zu den negativen Punkten. Wir hätten uns sehr gewünscht, dass der oft angesprochene Punkt, nämlich dass Chemotherapie für Patientinnen belastend ist, auch bei der Lebensqualität erfasst worden wäre, und dass die Erfassung der Lebensqualität seitens des Pharmaunternehmers nicht mit der nächsten Therapie gestoppt worden wäre; es ist leider so üblich, das zu tun. Da es aber ein relevanter Punkt ist, fehlt uns diese Argumentation, und das haben wir so benannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schmidt, Frau Dr. Brucker vielleicht ergänzend? Oder ist das so okay? – Frau Brucker, einer weist auf den anderen.

**Frau Dr. Brucker (DGS):** Es ist für uns auch kein Widerspruch, weil wir es genauso sehen, wie Herr Wörmann es auch gesagt hat. In diesem Stadium der doch relativ symptomfreien Patientinnen ist genau diese Mitteilung, dass es zu einer Stable Disease kommt oder sogar zu einer Minimierung der Zielstruktur, dass eben der Tumor sogar schrumpft, ein wesentlicher Faktor für eine Therapieeffizienz, die die Patientin dann mitgeteilt bekommt; deshalb ist das Hinauszögern eines Fortschreitens der Erkrankung psychisch für die Patientin extrem wichtig. Ich möchte das Ganze vielleicht ein bisschen umdrehen: Wenn wir sagen, wir haben keine Verringerung der Lebensqualität, trotz Hinzunahme eines weiteren Medikamentes, ist es ja eigentlich eher noch positiver, weil man sagen könnte, es hat mehr Nebenwirkungen, wenn ich ein anderes Medikament dazu nehme, dann könnte ja durch die Nebenwirkungen die Lebensqualität bei Frauen, die eher keine Symptome haben, heruntergehen. Deshalb sehen wir das eher sogar positiv, wenn sich eben gerade die Lebensqualität nicht verringert, sondern gleich bleibt. Was die Frauen in der Situation eher haben, sind Schmerzen und gerade in dieser einen Subskala, was Schmerzen angeht, gibt es eine signifikante Verbesserung, das heißt wir sehen die sehr gute Lebensqualität, die gleichbleibt und sich in der Subskala Schmerz sogar verbessert, als absoluten Mehrwert für die Patientin in dieser Therapiesituation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schmidt, und dann habe ich Frau Müller und Frau Teupen.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Ich möchte das noch ganz kurz unterstreichen; völlig richtig. Es stellt sich die Frage, um was es beim metastasierten Tumorleiden geht. Es ist eine chronische Erkrankung; es geht um Krankheitskontrolle, und die messen wir am besten, muss man sagen, durch die Vermeidung der Progression, also durch progressionsfreies Überleben. Der zweite ebenso wichtige Punkt ist eine Erhaltung der Lebensqualität. Von daher bin ich ganz bei meinen Vorrednern, dass auch eine Stabilisierung der Lebensqualität es letzten Endes das ist, was aus ärztlicher Sicht absolut sinnvoll und notwendig ist.

Dazu vielleicht noch einen kleinen Exkurs zu den anderen möglichen oder aufgeführten sinnvollen und adäquaten Vergleichstherapien bis hin zur Chemotherapie. Mir sind keine Daten bekannt, die bei irgendeinem Medikament beim Erstlinien-metastasierten Mammakarzinom speziell bei einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom, einen signifikanten Vorteil in der Lebensqualität sehen und mir sind ehrlicherweise, auch wenn wir das sicherlich bedauerlich finden, auch nach Zurückgehen bis in die 80er-Jahre überhaupt keine Daten bekannt, die in der Erstlinie einen Nutzen für das Gesamtüberleben zeigen. Das heißt, wir müssen immer überlegen, was die Hürde ist, die übersprungen werden muss? Ich

denke, es ist nicht verkehrt, sie hochzulegen, keine Frage; aber man darf sie auch nicht unrealistisch hochlegen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Müller, Frau Teupen.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen, die aber miteinander zusammenhängen. Die erste geht an die DGHO, die sich ja direkt eben auf einen aktuellen Therapiealgorithmus festgelegt hat, indem Sie CDK4/6-Inhibitoren übrigens gleichwertig empfehlen.

Da hätte ich die Frage: Sie werden auch gleichwertig zur Aromatase-Inhibitor-Monotherapie empfohlen, wenn ich das richtig verstanden habe. Da ist einfach meine Frage: Wie fällt einfach in der klinischen Praxis die Entscheidung: Gebe ich Ribociclib add-on oder gebe ich die Monotherapie? Gibt es bestimmte Patientengruppen, die möglicherweise aus Ihrer klinischen Sicht – wir haben die hier nicht identifiziert – bisher mehr profitieren? Im Zusammenhang damit würde ich gern an alle Fachgesellschaften noch die Frage stellen, wie Sie aus klinischer Sicht die Subgruppe von Patientinnen ohne Leber- und Lungenmetastasen bewerten, die ja eher eine bessere Prognose haben? Ist das in der Klinik eine relevante Subgruppenbildung? Unterscheidet die sich, wenn man von der Operationalisierung viszerale und nonviszerale Metastasen hat? Das ist ja nicht deckungsgleich. Nun noch folgende Frage: Also, wenn man die anguckt, das ist ja richtig, dass wir dem folgen, aber dann sieht man ja den Vorteil eigentlich bei den Patienten mit einer besseren Prognose, ja? Wenn Sie dazu noch einmal etwas sagen könnten; das ist ja ein bisschen ungewöhnlich. Bei Palbociclib zum Beispiel sind es ja die, die eigentlich den Endpunkt Gesamtüberleben eher später erreichen, und jetzt postuliert der pU im Vortrag gerade in dieser Gruppe einen Vorteil. Also zu diesen Punkten würde ich Sie um Ihre klinische Expertise bitten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer fängt an? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Solange wir bei bestimmten Präparaten keinen Überlebensvorteil haben, finden wir, dass das mit den Patienten entschieden werden muss. Und deswegen haben wir eine Oder-Empfehlung dort reingetan und keine – was sonst eine Soll-Empfehlung wäre, wo man sagen würde: Das sollst du auf jeden Fall dazu machen. Konkret: Haben wir eine Patientin mit einer Chemotherapie und einer Adjuvanz, kommt es zu einer Neutropenie, sonst guter Verlauf, überlege ich mit der Patientin, ob ich noch einmal etwas geben will, was eine Neutropenie macht oder ob ich nicht warte auf die Second-Line-Therapie als Beispiel. Da ich nicht zeigen kann, dass die Überlebenszeit verlängert wird, wenn ich sie in der Erstlinie einsetze, kann ich auch abwarten, ob ich es vielleicht in der Zweitlinie Fulvestrant kombiniere, wozu es auch Daten gibt. Also, das würde ich die Patientinnen individuell entscheiden lassen; aber so wird es praktisch auch zurzeit gemacht.

Die zweite Frage war – da müssten Sie mich noch einmal kurz – –

**Frau Dr. Müller:** Da ging es um die Subgruppen. Der pharmazeutische Unternehmer hat ja einen Overall Survival-Vorteil für die Patienten ohne Leber- und Lungenmetastasen postuliert. Wie ist die klinische Relevanz?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich finde das eine interessante Subgruppenbildung. Es ist eine kleine Subgruppe, und ich finde die Daten bei weitem nicht ausreichend, um daraufhin jetzt schon eine stabile Empfehlung zu machen.



Also, diese Subgruppenbildung finden wir interessant, und das muss man noch weiter angucken, da es in einer Studie nicht herausgekommen ist und auch nicht grundsätzlich ein Merkmal ist, was grundsätzlich da alles gilt. Ich finde, dass man das nur beobachten kann; es ist deutlich zu früh und deutlich zu klein. Deswegen haben wir den Überlebensvorteil zum jetzigen Zeitpunkt für eigentlich nicht bewertbar gehalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ergänzung? – Frau Brucker, Herr Schmidt.

**Frau Dr. Brucker (DGS):** Wenn Sie darauf anspielen, welche Therapieoptionen für die Patientinnen infrage kommen, die wir derzeit behandeln in diesem metastasierten Setting, dann hatten wir bisher einfach diese zwei Optionen. Wir hatten die Möglichkeit, endokrin zu behandeln oder eben eine Chemotherapie zu geben. Wir sind davon überzeugt, dass gerade die CDK4/6-Inhibitoren ein ganz relevantes Zusatztherapeutikum sind, um eben diese beiden Extremgruppen, nämlich denen, denen es sehr, sehr lange sehr gut geht unter einer endokrinen Therapie allein, und denen, die einen hohen Remissionsdruck oder eine hohe Therapiebedürftigkeit haben, weil sie so symptomatisch sind, auf jeden Fall eine Chemotherapie brauchen. Dazwischen hat man eine sehr große Gruppe. Bei denen können wir jetzt mit dem guten Nebenwirkungsspektrum und der guten Beherrschbarkeit der Toxizitäten eine gute Möglichkeit geben, den Progress soweit hinauszuzögern bei Erhaltung der sehr, sehr guten Lebensqualität. Das ist eine sehr hohe Patientenpopulation, die wir einfach im Alltag haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt bitte.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Rekurrierend zu der nachvollziehbaren Frage, warum die CDK-Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern ähnlich hoch bewertet sind, auch von uns letzten Endes: Als Aromatasehemmer alleine ist es tatsächlich natürlich so, dass jeder Patient individuell ist; das ist eine Binsenweisheit, das muss man halt immer wieder sagen. Man muss schauen, was kann man auch an organisatorischen Belastungen den Patienten zumuten? Bei den CDK4/6-Inhibitoren muss man letzten Endes schon zumindest in den ersten Zyklen eine regelmäßige Blutbildkontrolle einfordern, das braucht man bei den Aromatasehemmern nicht; also da reicht es, bei komplett asymptomatischen Patienten, die Patienten erst dann nach etwa drei Monaten zu sehen. Bei den CDK4/6-Inhibitoren wäre das nicht möglich. Trotzdem muss ich ganz ehrlich sagen, es gibt eine deutlich verbesserte Effektivität. Wenn ich mir überlege, wie wir es in unserer Praxis machen, bekommen, denke ich, schon 80, 90 Prozent der Patienten einen CDK4/6-Inhibitor zusätzlich zur endokrinen Therapie; für die allermeisten Patienten ist das durchaus zumutbar.

Auch zu der zweiten Frage nach der Subgruppenanalyse würde ich mich dem Kollegen Wörmann anschließen. Ich finde es auch interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Guderian für den pU und dann Frau Lüftner. – Sie hatten sich auch noch gemeldet.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Ich wollte zwei Punkte aufgreifen. Das eine ist die Größe der Subgruppe, über die wir sprechen; also die Patientinnen ohne Lunge- oder Lebermetastasen. Das betrifft 44 Prozent der gesamten Studienpopulation, und es ist ein von vornherein spezifiziertes Stratifizierungsmerkmal. Das heißt die Patientinnen wurden bei

Einschluss in die Studie in die Studien-Arme aufgrund dieser Merkmale eingeschlossen. Das heißt, wir haben eine Stratifizierung von vornherein aufgrund dieses Merkmals. Es wurde hier also keine willkürliche Auswertung vorgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lüftner noch ergänzend.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich finde auch diese Subgruppenbildung gleichermaßen interessant wie aber auch wichtig. Ich schließe mich vollständig an; das ist die Subgruppe, von der wir gelernt haben, dass sie mutmaßlich die beste Prognose hat. Aber sie ist wahrscheinlich, was die klinische Beobachtung angeht, auch die heterogenste. Wir haben in dieser Population die Patientinnen mit den ossären Metastasierungen, die einem mit Skeletal-Related Events einem nach dem anderen davonlaufen, und die anderen mit einer – ich nenne sie einmal Smouldering Disease –, wo man sagen könnte, vielleicht bräuchten die nicht notgedrungenerweise die Kombination. Wenn wir die Patientinnen mit den exzessiven Knochenmetastasen in die genannten Remissionen von 50 Prozent bringen, die wir blöderweise nicht messen können – bei der ossären Metastasierungen kriegen wir ja die Remission nicht adäquat abgebildet –, dann schließt sich auch der Bogen zu den sicherlich dezenten Daten der verbesserten Schmerzsituation. Das, finde ich, ist genau die Gruppe, wo sich ein Schuh draus machen lässt, wenngleich ein kleiner Schuh.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal nachfragen und die Nachfrage an Sie, Frau Professor Lüftner, richten. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass sozusagen diese Subgruppenbildung Patienten ohne Leber- oder Lungenmetastasen und sowohl diejenigen umfasst, die sozusagen rein ossäre Metastasen haben und nicht zusätzlich eine viszerale. Gut, ZNS ist gar nicht erfasst; das ist auch ein bisschen merkwürdig. Die haben ja im Prinzip eine bessere Prognose, haben aber diese Schmerzproblematik. Da sehen Sie sozusagen bei anderen einen möglichen Benefit, aber das würde ja die Schmerzen betreffen, ja?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ja, genau.

**Frau Dr. Müller:** Aber das ist ja wie beim Overall Survival. Das war das, was mich so verwirrt hat. Ich fand es verwirrend, dass sie wie beim Overall Survival einen Benefit gezeigt haben, weil die würde ich doch eher bei denen mit der schlechten Prognose erwarten, wenn ich immer sage, die Events kommen spät in dieser Indikation, dass ich einfach über Pertuzumab; bei Pertuzumab haben wir eine Subgruppenbildung viszeral und nicht viszeral, und da hatten wir genau die erwartete Situation, dass bei den rein ossär Metastasierten sich nicht gezeigt hat und bei denen, die auch viszeral metastasiert haben, sich ein Vorteil gezeigt hat damals. Das ist hier anders herum; das habe ich nicht verstanden.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich kann letztendlich diese Diskordanz nicht komplett auflösen. Aber was ich sicher weiß, ist, dass in der Gruppe der nicht Lungen- und Lebermetastasierten wie überall, aber gerade da, es sich wahrscheinlich Subpopulationen mit unterschiedlicher Prognose verstecken. Derzeitig trennen wir die nach klinischen Parametern auf. Ich hoffe, dass wir davon irgendwann einmal wegkommen und sie gegebenenfalls nach molekularbiologischen Faktoren in Kombination mit klinischen auftrennen können. Das ist die Crux, glaube ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung Herr Wörmann, dann noch einmal Herr Guderian.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Damals bei Pertuzumab haben wir auch diese Subgruppenbildung kritisiert und auch die ähnliche Argumentation gemacht, dass wir nicht wissen, ob die Tatsache, dass Lungen- und Lebermetastasen da sind, bedeutet, dass die schon viel weiter sind in ihrer Krankheit, oder ob es eine biologisch andere Gruppe ist, die sich genauso manifestiert. Das mischen wir hier. Deswegen kommt, glaube ich, unsere Zurückhaltung, aufgrund so einer Analyse jetzt hier Überlebensvorteile und tatsächliche Zusatznutzen zu zuerkennen. Das ist zu früh, glaube ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Guderian, dann noch einmal Frau Brucker, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Frau Lüftner hat ja gerade angesprochen, dass man eben auch auf molekularer Ebene prognostische Gruppen bildet. Wir sehen, dass die CDK4/6-Inhibitoren Einfluss auf diese Prognose auf molekularer Ebene hat. So kann eben die CDK4/6-Inhibition die Zellen in dieser prognostisch günstigen Gruppe halten. Also, man unterscheidet beim Mammakarzinom zwischen Luminal-A- und Luminal-B-Subtypen. Es gibt jetzt neuere Analysen aus dem Jahr 2016, wo man sieht, dass die CDK4/6-Inhibition diesen prognostischen Typ unterstützt und die Umwandlung in den prognostisch ungünstigeren Typ verhindert. Das heißt, das ist eine Erklärung, wie Ribociclib gerade bei diesen prognostisch günstigen Patientinnen zu einem Überlebensvorteil führen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung Frau Brucker.

**Frau Dr. Brucker (DGS):** Lassen Sie mich noch einmal auf die Therapieoptionen zurückkommen, die wir den Patientinnen anbieten, die gerade eine viszerale Metastasierung haben. Vorher hatte ich Ihnen gesagt gehabt, dass wir endokrin versus Chemotherapie vorgehen. Jetzt haben wir für einen Großteil dieser Patientinnen eben eine Zusatzoption von einer neuen Therapie, und wenn wir jetzt die Population angucken mit den viszeralen Metastasen und wenn wir die genauso in einem progressionsfreien verlängerten Intervall lassen können, wo wir früher eher zur Chemotherapie gegriffen haben, spricht das eigentlich noch einmal zusätzlich dafür, dass diese Population, auch wenn sie vom Overall Survival im Moment nicht profitiert, aber gerade die Population ist, die von einem Hinauszögern des Progresses und der ersten Chemotherapie maximal natürlich auch profitiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch einmal dazu Frau Bickel. Dann gehen wir weiter in der Rednerliste: Frau Teupen, Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an den pU. Welche These stand denn dahinter, oder war das genau die, die Sie gerade beschrieben haben, als es darum ging, dass Sie diese Stratifizierung so vorgenommen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Guderian.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Die These hinter der Wahl von Leber-/Lungenmetastasen als Stratifizierungsmerkmal ist, dass die Prognose einer Patientin im Anwendungsgebiet von diesen Metastasen beeinflusst wird. Wir sehen eben, dass Patientinnen mit Leber-

/Lungenmetastasen ein kürzeres Gesamtüberleben haben im Vergleich zu Patientinnen, die diese Metastasen nicht aufweisen. Daher wurde das von vornherein als Stratifizierungsmerkmal festgelegt, wie es auch in Studien zum Mammakarzinom üblich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben jetzt ein bisschen ein anderes Thema. Ich wollte noch etwas zur Lebensqualität fragen. Sie haben ja ausgeführt, auch die Experten, wie wichtig PFS eigentlich für die Patientinnen ist. So richtig klar ist uns noch nicht, warum sich das in der Lebensqualität nicht widerspiegelt. Das ist jetzt vielleicht ein bisschen hypothetisch. Sie sagten, es könnte an den Instrumenten liegen. Wären andere Instrumente sinnvoller wie zum Beispiel der SF-36, wo man ja einen psychischen Faktor hätte, den man einrechnen kann. Richtig klar ist uns das noch nicht. Es müsste sich ja eigentlich widerspiegeln in einer besseren Lebensqualität, wenn es so eine wichtige Bedeutung hat. Vielleicht ist das ein bisschen schwierig zu beantworten, aber wir kriegen es nicht ganz rund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Barth, Herr Wörmann, Herr Schmidt.

**Frau Barth (Novartis):** Wie Herr Hecken zu Beginn schon erläutert hat: Die Lebensqualität haben wir mittels dreier Fragebögen in der Studie kontinuierlich erfasst. Wir haben sie bis Behandlungsende erfasst und nicht darüber hinaus. Das heißt, dass wir keine Erfassung nach Progression haben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal drei Antworten. Die erste Sache zur Lebensqualität: In dieser Gruppe sind vor allem Patienten mit gutem Allgemeinzustand und guter initialer Lebensqualität aufgenommen worden, wenn Sie sich die Bögen angucken, mit wenig Symptomatik. Was sinnvoll hier ist, aber das unterscheidet sich zum Beispiel von den Lungenkarzinom-Patienten, deswegen ist eine Verbesserung kaum möglich. Wenn Sie bei 100 anfangen, ist es schwer, auf 103 zu kommen als Prozentzahl, weil die Frauen schon durch Krankheit, aber nicht durch Symptome belastet sind, und das ist das meiste, was wir in diesen Qualitätsbögen erfassen. Also Physical Well-Being, also ein gutes physisches Wohlbefinden, relativ hoch, weil keine Symptome da sind, dann werden sie sich nicht noch verbessern in dieser Krankheitsgruppe. Anders als zum Beispiel bei Leukämie oder manchen Lymphomkrankheiten.

Der zweite Punkt, den gerade Novartis beantwortet hat: Das, was für uns relevant ist, dass durch die Chemotherapie die Lebensqualität deutlich schlechter wird, da ist abgebrochen worden, das ist hier nicht erfasst worden.

Der dritte Punkt ist der, den ich am Anfang erwähnte, nämlich, dass Frauen sich erleichtert fühlen durch das Wissen, dass sie gut ansprechen und nachdem, was wir erleben, dann fast doppelt so lange progressionsfrei sind, das wird in keinem einzigen bisher gängigen Lebensqualitätsbogen erfragt. Diese gefühlte Erleichterung, besser mit Krankheit umzugehen, ist nicht drin. Deswegen sind wir hier, glaube ich, unterhalb des Radars der gängigen Instrumente. Ich glaube nicht, dass hier Fehler gemacht wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schmidt bitte.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Das würde ich unterstreichen. Es ist sicherlich so, dass wenn man Patienten sieht und ihnen sagt, okay, im CT haben wir eine Krankheitsstabilisierung, das ist das, was für die Patienten gut und positiv ist und es ist tatsächlich so, dass die Instrumente, die derzeit verwendet werden zur Evaluierung der Lebensqualität, wahrscheinlich nicht ideal sind, und dazu passt das, was ich in meinem Eingangsstatement erwähnt hatte, dass es überhaupt keine Stückchen bis jetzt in den letzten drei Dekaden gibt, die da in dieser Situation einen klaren Vorteil für die Lebensqualität haben zeigen können, obwohl wir letzten Endes real sehen, dass es für die Patienten sehr positiv ist. Ich erinnere noch einmal daran: Es geht um Krankheitskontrolle und genauso gut um Erhalt der Lebensqualität, nicht notwendigerweise, wenn es den Patienten verhältnismäßig gut geht, um eine Verbesserung der Lebensqualität, aber Erhalt der Lebensqualität; das wurde bei den CDK4/6-Inhibitoren letztlich auch gezeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi und dann Frau Müller.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte nur an erster Stelle etwas klarstellen, weil das jetzt schon mehrfach genannt worden ist: In der Studie gab es keinen Vorteil bei den Schmerzen. Das war bei der Bewertung für Palbociclib so. Da gab diesen signifikanten Unterschied; hier bei Ribociclib zeigt sich das nicht.

Ich möchte noch einmal auf die Subgruppenproblematik zurückkommen, und zwar sie von der methodischen Sichtweise einmal beleuchten. Sie haben eben gesagt und auch in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass das IQWiG diese Subgruppenanalyse aus Gründen einer pauschalen Methodik nicht berücksichtigt hätte, die, wie Sie gerade noch erwähnt haben, erst kurz vor Einreichen des Dossiers bekannt geworden ist. Das stimmt nur halb, weil der Vorschlag für diese Methodik bereits im Dezember 2016 von uns veröffentlicht und anschließend intensiv diskutiert worden ist, unter anderem im Beisein auch von Novartis, sowohl in den Stellungnahmen als auch in den mündlichen Erörterungen dazu wirklich intensiv diskutiert worden ist und eigentlich von allen Seiten eher begrüßt wurde, und zwar aus dem Grund, dass man dadurch das multiple Testen etwas eindämmen kann. Nichtsdestotrotz ist natürlich auch Ihre Methodik, die Sie im Dossier angewendet haben, nicht weniger pauschal, wenn Sie sagen, dass Sie sich bei Endpunkten mit niedrigem Verzerrungspotenzial einen p-Wert von 0,2 als Grenze wählen und bei Endpunkten mit hohem Verzerrungspotenzial einen p-Wert von 0,05. Auch darüber kann man sich im Anschluss über die biologische Rationale Gedanken machen. Auch da kann man natürlich sich fragen, inwiefern das wiederum eine pauschale Methodik ist und ob die nicht auch gewählt worden ist, weil da halt auch der Unterschied herausgekommen ist.

Sie hatten Pertuzumab als Beispiel genannt. Da liegt, glaube ich, auch eine ganz andere Situation vor. Da gab es tatsächlich eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen. Hier ist ja der p-Wert für die Interaktionstest 0,192, also der ist auch nur ganz knapp an der von Ihnen gewählten Signifikanzschwelle vorbei. Dazu kommt noch, wie Sie auch selber gesagt haben, dass die Subgruppe mit 44 Prozent der Patienten relativ groß war; was wiederum bedeutet, dass auch die Power für den Interaktionstest maximal ist und man sich auch in der Situation dann fragen muss, warum es dann nur 0,192 sind. Dazu haben Sie auch noch gesagt, dass das in mehreren Endpunkten aufgetreten ist. Dann frage ich mich allerdings beim Gesamtansprechen zum Beispiel, warum das tatsächlich nicht beim progressionsfreien Überleben, das ja von Ihnen auch als Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen wird, hätte ebenfalls auftreten müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Holler bitte.

**Herr Dr. Holler (Novartis):** Vielen Dank für die zahlreichen Fragen. Wir würden versuchen, sie einmal scheinbarweise abzuarbeiten. Lassen Sie mich vielleicht beginnen mit dem Thema Methodik, dann Frau Barth zum Thema Schmerzen, und schließlich haben wir auch noch die Themen Subgruppen und PFS.

Das Thema Methodik haben wir bewusst jetzt auch im Einleitungsstatement, eigentlich auch in der Stellungnahme; wir haben das nicht vorwurfsvoll gesendet, sondern es ist lediglich einfach ein Fakt, dass natürlich nach längerer Diskussion auch im erweiterten Expertenkreis das IQWiG sich in seinem Methodenpapier angepasst hat. Das ist einfach eine Konvention, die getroffen wurde, eine Entscheidung, die getroffen wurde, die wir gar nicht hier an dieser Stelle jetzt hinterfragen möchten. Es ist einfach nur ein Fakt, dass das IQWiG sich die Hinweise auf Interaktionen nicht mehr anschaut. Das ist einfach so, und das wollten wir damit einfach adressieren, einfach als Rationale, warum es im Bericht einfach nicht vorkommt.

Vielleicht noch einmal ein Punkt zum Thema OS-Subgruppen; Sie haben es so genannt. Zur klinischen Realität kann ich natürlich nichts sagen. Aber ich denke, was einfach aus der Erfahrung in diesem Gremium mit den vielen Diskussion, glaube ich, auch wichtig ist: Es ist erst einmal ein Hinweis auf eine Interaktion. Das entnehmen wir den Daten so. Zum Zweiten haben wir es mit einem statistisch signifikanten Ergebnis für diese Subpopulation zu tun. Das ist, glaube ich, einfach etwas, was bei der gesamten Diskussion nicht vergessen werden darf. Wie gesagt, hinsichtlich der klinischen Realität bin ich der Falsche, aber ich glaube, das sind einfach Fakten, die wir hier auch noch einmal intensiv berücksichtigen sollten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Barth.

**Frau Barth (Novartis):** Ich wollte den Punkt der Schmerzskala aufgreifen, der hier schon als signifikant angesprochen wurde. Es ist so, dass letztes Jahr auf dem ESMO Daten präsentiert wurden, wo auch diese Schmerzskala aufgeführt ist. Da zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu einem Schwellenwert von 5 Punkten. In der Nutzenbewertung haben wir, wie es gängigerweise üblich ist, natürlich die 10 Punkte eingereicht, und wir sehen keinen signifikanten Unterschied; das nur zur Aufklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Guderian und danach Frau Müller.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Es steht, glaube ich, aus dem Fragenkatalog noch Folgendes aus: Warum zeigt sich kein unterschiedlicher PFS-Effekt in den Subgruppen? Aus unserer Sicht ist es zum einen ein Beleg für die Wirksamkeit von Ribociclib, dass es in beiden Subgruppen das progressionsfreie Überleben verlängert, und gleichzeitig liegen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben schon die finalen Daten vor. Zum Gesamtüberleben ist es ja eine der laufenden Zwischenanalysen. Dies belegt eben die Wirksamkeit von Ribociclib, dass es auch in der prognostisch ungünstigen Gruppe – wir haben vorhin über die Verteilung der Prognosen gesprochen – die Progression aufhalten kann und dadurch in der prognostisch günstigen Gruppe die Patienten länger in dieser Gruppe halten kann. Das ist eine mögliche Erklärung, warum wir dort den Gesamtüberlebenseffekt zusätzlich zu dem Effekt im progressionsfreien Überleben sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage dazu Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Nachfrage an Frau Barth wegen der 5 Punkte. War das denn präspezifiziert in der Studie, diese 5 Punkte oder nicht?

**Frau Barth (Novartis):** Nein, präspezifiziert war eine Verschlechterung um 10 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann haben sich eben Frau Brucker noch einmal gemeldet und Herr Marx.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte noch zwei Fragen. Die erste ist lediglich eine Bitte um Konkretisierung an den pharmazeutischen Unternehmer, an Novartis. Sie hatten ja kurz die Overall-Survival-Interimsanalyse angesprochen. Bei wie vielen Events sind weitere Analysen geplant, und wann würden Sie das ungefähr erwarten? Das ist nur eine ganz kurze Frage klarstellend.

Dann hätte ich noch eine Frage zum Safety-Profil. Und zwar einmal auch an den pharmazeutischen Unternehmer noch eine kleine Frage: Sie haben ja immer hingewiesen auf Safety-Nachteile, aber keine Nachteile bei der Lebensqualität, keine Unterschiede; das heißt, sie werden nicht so gravierend bewertet und Sie hätten relativ viel Labordaten. Jetzt ist es aber doch so, dass der Anteil von Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben, höher war. Wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten?

Zum Nebenwirkungsprofil: Gut, wir haben jetzt hier Unterschiede in den Gruppen, SUEs, schwere UEs, aber aus der Publikation im *New England Journal of Medicine* vom Oktober 2016 werden mit einem Cut-off von 30 Prozent die häufigsten UEs genannt, und da sind neben den Neutropenien und Leukopenien diskutiert worden, eben auch eigentlich eher eine Chemotherapie-ähnliche Nebenwirkung, die Alopezie, Übelkeit, Infektionen genannt. Vielleicht könnten Sie dazu auch noch einmal etwas sagen. Dann habe ich auch noch eine Bitte an die Kliniker: Wie sind Ihre Erfahrungen mit den Nebenwirkungen, dem Nebenwirkungsmanagement in der Praxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU? – Herr Guderian.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Zu der ersten Frage: Wann erwarten wir weitere Daten zum Gesamtüberleben? Zum einen liegen ja bereits Daten zum Gesamtüberleben vor, weil wir eben für die fast 44 Prozent der Patientinnen einen signifikanten Vorteil sehen. Weitere Analysen zum Gesamtüberleben werden eben dann ausgelöst, wenn die vorab spezifizierte Fallzahl erreicht ist, also die Ereigniszahlen, in diesem Fall die Todesfälle. Das wird bei 300 Todesfällen und bei 400 Todesfällen sein. Jetzt könnten wir natürlich schätzen anhand der Rate, wie diese Ereignisse hereinkommen, wann das der Fall sein wird. Das heißt, das ist eine reine Schätzung. Die 300 Todesfälle werden voraussichtlich Ende 2018 eintreten und die 400 Todesfälle werden voraussichtlich Ende 2019 eintreten. Zusätzlich befindet sich derzeit ein Protokoll-Amendment in der Genehmigung zu einem weiteren Datenschnitt nach 200 Todesfällen. Wann diese Ergebnisse vorliegen, hängt davon ab, wann die Behörden aller teilnehmenden Studienländer dieses Protokoll-Amendment genehmigen. Wenn diese Ergebnisse vorliegen, werden wir sie selbstverständlich vorlegen.

Zusätzlich zur MONALEESA-2-Studie laufen aktuell auch zwei weitere Phase-III-Studien, zu denen wir weitere Daten erwarten. Die eine ist die Kombination mit Fulvestrant in der ersten und zweiten endokrinen Therapielinie. Daten zum primären Endpunkt erwarten wir hierzu im Laufe dieses Jahres. Die zweite Phase-III-Studie, die aktuell läuft, untersucht ausschließlich

prämenopausale Patientinnen; die Daten zu dieser Studie zum primären Endpunkt wurden kürzlich vorgestellt. Die Studie hat den primären Endpunkt erreicht und sie wurde im Dezember letzten Jahres auf dem San-Antonio-Breast-Cancer-Symposium vorgestellt. – Das war Ihre Frage zum Gesamtüberleben.

Bei der zweiten Frage ging es um die Abbrüche unter Ribociclib. Häufigster Grund für den Abbruch in der Studie war tatsächlich der Progress. Hier sehen wir auch einen klaren Unterschied zwischen Placebo-Arm und Verum-Arm, nämlich dass 60 Prozent im Placebo-Arm aufgrund von Progression abgebrochen haben und 40 Prozent aufgrund von Progression im Ribociclib-Arm. Explizit wollen wir uns natürlich auch anschauen die Abbruchgründe aufgrund von Nebenwirkungen. Hier sehen wir, dass der häufigste Grund für die Beendigung der Therapie von Ribociclib aufgrund einer Nebenwirkung Leberwerterhöhungen waren. Das war bei 6 Prozent der Patientinnen der Fall. Dem liegen Transaminase-Erhöhungen zugrunde. Das waren bei 4,5 Prozent der Patientinnen ALT-Erhöhungen und/oder AST-Erhöhungen bei 2,7 Prozent der Patientinnen. Es gab auch Fälle von Leberwerterhöhungen, die als ein Hinweis auf eine Leberschädigung zu deuten sind dadurch, dass die Transaminase-Erhöpfung mit Bilirubin-Erhöhungen einherging – das trat bei vier Patientinnen auf –; in allen Fällen erholten sich die Patientinnen ohne weitere Therapiemaßnahmen nach Absetzen von Ribociclib. Dementsprechend sind auch in der Fachinformation jetzt dezidierte Maßnahmen empfohlen zur Überwachung zum Beispiel der Leberwerte, damit die behandelnden Experten diese Veränderungen in den Leberwerten gegebenenfalls frühzeitig erkennen können und frühzeitig Therapiemaßnahmen ergreifen können.

Dann gab es noch die dritte Frage zu den Nebenwirkungen, die ähnlich zu einer Chemotherapie sind. Sie hatten die Alopezie genannt; der Haarverlust tritt in der MONALEESA-2-Studie sowohl im Placebo-Arm als auch im Ribociclib-Arm auf. Das ist zum einen eine Nebenwirkung der Behandlung mit einem Aromatase-Inhibitor. Dies wird tatsächlich leicht verstärkt durch die Hinzunahme von Ribociclib. In der Abgrenzung zu einer zytotoxischen Chemotherapie muss man aus unserer Sicht jedoch Unterschiede feststellen. Es ist unter einer Chemotherapie, also gerade einer Taxan-haltigen Chemotherapie der Haarverlust, der mehr als 50 Prozent ausmacht oder eben, wo die Patientin sagt, dass sie ein Haarteil benötigt, deutlich höher. Es gibt Studien, wo das sehr, sehr große Ausmaße annimmt. Unter Ribociclib, aber dieser Anteil ist äußerst gering.

Wichtig ist an dieser Stelle, zu sagen, dass wir auch in den Symptomskalen der Lebensqualität hier bei Alopezie keinen Unterschied sehen und dass die Nebenwirkungen unter Ribociclib vorübergehend sind und sich zurückbilden lassen, was ich vorhin gerade für die Leberwerte schon erwähnt hatte und dass jetzt wiederum in Abgrenzung zur Chemotherapie dort eben auch bleibende Schädigungen zurückbleiben können, gerade wenn wir über eine Taxan-haltige Chemotherapie sprechen, wo es zu Schädigungen der Nerven kommen kann, also wo die Patientin dann ein ständiges Kribbeln in den Fingern und Füßen hat, also eine sogenannte periphere Neuropathie, die sich zu einem Großteil nicht mehr zurückbildet, wodurch die Patientin stark eingeschränkt in ihrem Alltag ist. Es kann dazu kommen, dass die Patientin ihre Bluse selber nicht mehr zuknöpfen kann. Das tritt häufig auf; Ende 2017 wurden Daten gezeigt, wo man gesehen hat, es tritt bei 60 Prozent der Patientinnen auf, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Ein Drittel dieser Patientinnen, die eine Chemotherapie hatten, sagten, dass sie von dieser Nervenschädigung maßgeblich beeinträchtigt wurden; zusätzlich zu diesen körperlichen Beeinträchtigungen kommen eben



auch noch psychische Beeinträchtigungen, das heißt in diesem Fall konkret Angststörungen und Depressionen. Das heißt immer, wenn wir über diesen Vergleich zwischen Ribociclib oder den CDK4/6-Inhibitoren in einer Chemotherapie sprechen, ist nur die Frage: Sind die Nebenwirkungen vorübergehend? Bilden sie sich zurück oder was kann zum Beispiel unter einer Chemotherapie wirklich dauerhaft zurückbleiben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Frau Brucker, Herr Wörmann, Frau Lüftner; dann Nachfrage von Frau Hahne von der Patientenvertretung auch zu diesem Komplex, nehme ich an. Okay. – Bitte schön, Frau Brucker.

**Frau Dr. Brucker (DGS):** Noch einmal ein Schritt kurz zurück: Erhalt Lebensqualität bei relativ symptomfreien Patientinnen ist für uns extrem wichtig, und wenn Sie jetzt gerade die Nebenwirkungen angesprochen haben, noch einmal darauf zurückkommend, dass die Lebensqualität eben trotz dieser Nebenwirkungen sich nicht verschlechtert unter der Hinzunahme von Ribociclib und die Frage, warum die Lebensqualität nicht nach Progress erfasst wurde, war etwas, was uns ja alle interessiert. Wir haben letzten Endes in einem großen Versorgungsnetzwerk außerhalb jetzt von dieser Studie in unserem PRAEGNANT-Netzwerk genau diese Frage gestellt: Was bedeutet ein Progress auf die Lebensqualität der Patientin? Da sind Patientinnen untersucht worden eben von Anbeginn der Therapie und über den Progress hinaus, und da kam tatsächlich heraus, dass der Progress eine Minimierung der Lebensqualität zur Folge hat.

Was die Nebenwirkungen angeht und die Abbruchrate, die häufigste Nebenwirkung, die Neutropenie, war eben nur zu einem ganz, ganz geringen Prozentsatz, unter 1 Prozent, der Grund, tatsächlich die Therapie abubrechen. Von daher ist diese Chemotherapie ähnlich dieser Neutropenie, die wir eben auch von der Chemotherapie kennen, kein Grund für den Abbruch dieser Therapie, im Gegenteil, unter einer Chemotherapie verschlimmert sich eher diese Neutropenie und unter den CDK4/6-Inhibitoren ist die Neutropenie eher am Anfang. Ganz wichtig ist, dass diese Neutropenie nicht zu einer Verzögerung des Einsatzes zum Beispiel einer Chemotherapie führt. Eben genau aus dem Grund, dass diese reversibel ist und nach ungefähr zwei Wochen wieder auf Normalniveau ist, sodass, selbst wenn ich einen Progress hätte, ich eine Chemotherapie einsetzen könnte, obwohl ich vielleicht vorher eine Neutropenie hatte, weil ein Chemotherapieeinsatz im Normalfall frühestens nach drei bis vier Wochen nach dem Progress überhaupt zum Einsatz kommt. Das heißt, diese Nebenwirkungen sind reversibel. Sie haben vorher auch noch Übelkeit, Erbrechen genannt. Das war auch kein Grund für einen Therapieabbruch und im Gegensatz zur Chemotherapie haben wir hier auch nicht die Notwendigkeit einer zusätzlichen Antiemese, einer Therapie, die wir bei einer Chemotherapie sozusagen automatisch verordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Frau Lüftner, Herr Schmidt und Herr Wörmann auch noch einmal. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch ein kurzer Punkt. Diese Patienten erhalten die CDK4/6-Inhibitoren zusätzlich zur antihormonellen Therapie. Das ist nicht freundlich. Das ist eine erhebliche Belastung, Frauen leiden sehr darunter, und dazu kommt noch die Aromatase und noch die Gelenks- und Myalgie-Problematik. Die zusätzlichen Nebenwirkungen sind fast alle Labornebenwirkungen. Insgesamt ist das gut verträglich, das merken wir deutlich; Neutropenie ist erfreulicherweise nicht klinisch relevant, Herr Schmidt hat darauf hingewiesen. Es ist absolut obligat, dass man die Patienten am Anfang

überwacht, aber wir haben ja über andere Kinase-Inhibitoren hier schon diskutiert, Cabozantinib, Lenvatinib, wobei wir bei der Hälfte der Patientinnen in den ersten vier Wochen die Dosis reduzieren müssen, weil es nicht auszuhalten ist. Das ist eine andere Liga hier. Es ist durchgehend gut verträglich. Sie hatten am Anfang QT-Zeitverlängerung angesprochen, vielleicht sollte ich jetzt gerade dazu sagen: In der Inneren Medizin ist die Liste der Präparate, die QT-Zeitverlängerung verursachen, auf über 200 Medikamente inzwischen angewachsen. Das ist nicht selten, und das reicht von Antibiotika wie Ciprofloxacin bis zu Präparaten, die Sie hier kennen: Vemurafenib macht das zum Beispiel, also Präparate, die mit beträchtlichem Zusatznutzen hier bewertet worden sind. Solche Verlängerungen machen auch Methadon und Kokain. Also gucken wir an, macht das keine kardialen Komplikationen bei diesen Patientinnen, sodass überwacht werden muss, aber es ist wirklich nichts, was uns den Blutdruck hochtreibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Kokain brauchen wir zwei nicht, wir sind auch so noch wach. – Frau Lüftner, Herr Schmidt, dann habe ich die Patientenvertretung, Frau Hahne, dann Frau Bickel, dazu eine Nachfrage, dann Herr Vervölgyi. Dann sind wir wieder in der Liste und dann müssen wir irgendwann auch zum finalen Showdown kommen.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich habe es gerade einmal so in meinem Kopf überschlagen. Ich habe derzeit in der Abteilung 50 bis 60 Patientinnen unter CDK4/6-Inhibitoren. Ich würde sagen, die Hälfte davon arbeiten. Die Prämenopausalen alle, von den anderen zumindest die Hälfte wiederum, zumindest nach dem Hamburger Modell. Ich bin also bevorzugt damit beschäftigt, irgendwie in den Arbeitsprozess die Kontrollen einzubauen.

Zum Zweiten. Von diesen 50 bis 60, wie viele Perücken habe ich rezeptiert? – Eine von einer Patientin, die sehr im öffentlichen Leben eingebunden ist, und die gesagt hat, wenn sie bei irgendeiner Gala ist, dann will sie nicht angesprochen werden, dass die Haare dünner geworden sind. Sie werden dünner, aber da ist keine Rezeptierung von Perücken üblicherweise notwendig, auch nicht bei ihr. Das Dritte, was Herr Guderian angeführt hat, Transaminase-Erhöhungen sehen wir, ja, da kann man dann nichts machen, muss man herausnehmen und jetzt, mit Verlaub, ein kleiner zynischer Seitenhieb, da kann man dann auf Palbociclib gehen, weil das bei den Patientinnen dann funktioniert. Deswegen sind auch beide Substanzen so wichtig, mit Verlaub.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Ich wollte das noch einmal unterstützen. In der täglichen Praxis – wir haben auch sehr viele Patienten mittlerweile unter CDK4/6-Inhibitoren eingestellt, wobei ich eingrenzend sagen muss, das ist jetzt meine persönliche Erfahrung, die sich auf Palbociclib bezieht –, wenn man sich die Studien andererseits anschaut, die Nebenwirkungsprofile, scheint das ja sehr vergleichbar zu sein. Aus der Praxis kann ich ganz klar sagen, dass wir es aus subjektiven Verträglichkeitsgründen bei noch keiner Patientin hatten, die Therapie absetzen zu müssen. Es ist ähnlich verträglich wie eine endokrine Therapie. Vielleicht noch ein Wort zu der immer einmal wieder diskutierten Frage, dass die Neutropenie unter Palbociclib oder Ribociclib aussieht wie unter Chemotherapie: Das ist nur eine sehr vordergründige Betrachtung. Es gibt gute Untersuchungen mittlerweile, die klar zeigen, dass der Mechanismus ein ganz und gar anderer ist. CDK4/6-Inhibitoren machen

einen reversiblen Zellzyklusarrest; das ist definitiv nicht zu vergleichen mit der irreversiblen DNA-Schädigung und Apoptose unter einer Chemotherapie. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Hahne, Frau Bickel, Herr Marx, Herr Vervölgyi.

**Frau Hahne:** Ich würde gerne noch hören, ob es einen Unterschied gab bei der Notwendigkeit von stationärer Behandlung in den beiden Armen, und ich würde gerne hören, ob es bei Progress dann betrachtet wurde, wo der Progress war, ob dann zum Beispiel reine Knochenmetastasen ZNS-Metastasen gebildet haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt bitte.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Frau Hahne, sehr berechtigte Frage: Was passiert nach Progress? Da muss ich ganz ehrlich sagen, es ist leider auch hier so, dass doch immer wieder Patienten auch unter dieser Therapie progredient werden, wenn auch später progredient werden; aber ein unterschiedliches Muster der Progredienz haben wir in praxi nicht gesehen, und ich habe dies auch aus den Studien nicht erinnerlich. Die Verträglichkeit, wie ich schon sagte, ist im Großen und Ganzen sehr gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, dann Herr Marx, Herr Vervölgyi, Frau Müller.

**Frau Bickel:** Dann habe ich von allen Klinikern gehört, dass die Verträglichkeit im Allgemeinen sehr gut ist; dennoch kann ich mir die Zahlen jetzt nicht erklären. Also, warum brechen denn knapp 20 Prozent unter Ribociclib die Therapie ab, versus 3,9 Prozent im Letrozol-Arm? Das kann ich mir jetzt nicht erklären, wo da die Unterschiede zwischen der klinischen Erfahrung und jetzt in dieser Studie zustande kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Also, ein möglicher Unterschied könnte auch wie folgt zustande kommen: Ich habe auch Patienten erlebt, die gesagt haben, nein, ich brauche irgendwie mit öffentlichen Verkehrsmitteln mehr als eine Stunde in die Mensa der Uni, das will ich mir jetzt nicht mehr antun, bitte schreiben Sie mir nur den Aromatasehemmer auf, da muss ich nur alle drei Monate letzten Endes kommen. Das ist in Einzelfällen sicherlich ein reales Motiv für Patientinnen, wie ich sagte, und man muss auch sagen, gelegentlich, wenn auch aus meiner Erfahrung deutlich unter 10 Prozent, ist es so, dass wir die Dosis reduzieren müssen, und weiter reduzieren müssen; trotzdem muss die Zyklusdauer immer wieder verlängert werden, und dann kommt man gelegentlich schon einmal in Absprache mit der Patientin dahin, dass man sagt, okay, dann beenden wir den CDK4/6-Inhibitor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Guderian.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Ich würde ganz kurz, bevor ich Ihre Frage beantworte, die Frage zur Hospitalisierung beantworten. Das war ja die Frage: Gibt es Unterschiede in der Hospitalisierung zwischen dem Behandlungs-Arm in der Studie? Wir sehen keine Unterschiede in den Hospitalisierungen zwischen den Behandlungs-Armen in der Studie, weder in der Häufigkeit noch in der Dauer der Hospitalisierungen.

Ich greife gerne auch noch einmal die Frage auf, wie kommt dieser Unterschied zustande, dass wir hier in der MONALEESA-2-Studie Therapieabbrüche im Ribociclib-Arm bei 16,8 Prozent der Patientinnen haben, im Vergleich zu 3,9 Prozent der Patientinnen im Placebo-Arm. Das war in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie; das heißt, das Studienprotokoll hat sehr rigide Vorgaben gemacht, wann die Therapie abgebrochen werden muss. Im Praxisalltag, in der klinischen Routine, hat der behandelnde Arzt sozusagen jede Freiheit, entsprechend seiner Heilkunst zu verfahren. Das ist das, was Herr Professor Schmidt gerade angesprochen hat, zum Beispiel die Dosis länger auszusetzen, um bestimmte Nebenwirkungen sich erholen zu lassen, das war im Studienprotokoll nur sehr bedingt erlaubt. Also, da musste nach einer ganz bestimmten Zeit dann abgebrochen werden und die Patientin war aus der Studie heraus. Das würde im klinischen Alltag so sicherlich nicht stattfinden, sodass es da Diskrepanzen gibt zwischen dem, was man an Zahlen sieht und jetzt an klinischer Erfahrung im Praxisalltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Marx, Herrn Vervölgyi, Frau Müller und Herrn Jantschak.

**Herr Marx:** Ich habe eine Frage zu dem, was die Frau Hahne schon gefragt hat, noch einmal konkretisiert. Ich würde gerne wissen: In welchem Ausmaß haben in der Studie die CTCAE Grad 3 und 4 unerwünschten Ereignisse zu Hospitalisierungen geführt? Meine andere Frage bezieht sich auf die Hämatoxizität von Ribociclib: In welchem Ausmaß wurde in der Studie G-CSF eingesetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Guderian.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Zu der ersten Frage. Wir haben die Daten zur Hospitalisierung generell, und wenn eine Patientin hospitalisiert ist, wird das als schweres unerwünschtes Ereignis bewertet, das heißt, diese Ereignisse sind dort enthalten; da sehen wir keine Unterschiede.

Zu G-CSF: G-CSF war erlaubt in der Studie. Das lag bei circa 15 Prozent. Die genauen Zahlen müsste ich tatsächlich nachgucken; das heißt, es war leicht erhöht im Vergleich zum Letrozol-Arm sowie dazu, ob es tatsächlich im klinischen Alltag außerhalb der Studie verwendet wird. Jetzt, wo mehr Erfahrungen mit der Substanz vorliegen, können sicherlich die Experten mehr dazu sagen. Meines Wissens gibt es inzwischen Daten, dass die G-CSF-Anwendung unter einem CDK4/6-Inhibitor nicht sehr sinnvoll ist, um es gelinde zu sagen, da möchte ich mich nicht zu weit aus dem Fenster lehnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Vielleicht direkt zu dieser Frage. Man muss klar sagen, dass es keine Indikation gibt, jetzt interventionell bei einer Neutropenie G-CSF zu geben. Ich persönlich muss sagen, wir haben bei CDK4/6-Inhibitoren noch nie auch nur an G-CSF gedacht. Die einzige Indikation ist eine febrile Neutropenie, das habe ich zum Glück noch nicht erlebt. Wenn man sich die Studien anschaut, es sind 1, 1,5 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir halten G-CSF weder prophylaktisch noch interventionell für indiziert bei CDK4/6-Inhibitoren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi, Frau Müller und Herrn Jantschak.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine Frage an den Hersteller zu den Nebenwirkungen: Sie haben Daten nachgereicht zu Nebenwirkungen und zu unerwünschten Ereignissen. Wenn man sich das Dossier anschaut und Ihre Ableitung des Zusatznutzens, dann ist ja schon auffällig, dass alle Nachteile von Ribociclib nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen, während der einzige Vorteil, der sich gezeigt hat bei den unerwünschten Ereignissen, weil in der SOC Skelettmuskulatur Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sich ein Vorteil gezeigt hat, worauf Sie einen als solchen tatsächlich abgeleitet haben. In den nachgereichten Unterlagen zu den SOC, zu schweren und SUE, zeigt sich ein Nachteil genau für diese SOC bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit einem Hazard Ratio von 4, was auch statistisch signifikant ist. Würden Sie da jetzt trotzdem einen geringeren Nutzen ableiten für diesen Endpunkt? Das ist die eine Frage.

Ein anderes Beispiel war auch von Ihnen in der Stellungnahme der relevante Endpunkt Infektion, also auch die SOC wiederum, wo Sie im Dossier gesagt haben, der Nachteil, der sich da zeigt, ist zwar signifikant, aber geringfügig, weil es halt alle unerwünschten Ereignisse betrifft. Grenzt man das auf die schweren unerwünschten Ereignisse ein, hat man ein Hazard Ratio von 2,7, also auch einen deutlichen Nachteil von Ribociclib. Könnten Sie da noch etwas dazu sagen, weil es auch schwierig ist, das in den Kontext zu bringen, wenn man die Daten zu den Preferred Terms nicht hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stemmer bitte.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Ich wollte klarstellen, dass wir zum einen für die Nebenwirkungen nirgendwo einen Zusatznutzen abgeleitet haben. Wir haben nur gesagt, dass wir eine Herabstufung des Zusatznutzens als nicht gerechtfertigt einstufen, weil eben die Nebenwirkungen zwar bedeutsam sind, das stellen wir nicht in Abrede, aber eben aus den genannten Gründen und den diskutierten Gründen eben nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Patienten führen. Zum anderen die nachträglich ausgewerteten Daten auch bei Infektionen: Wir haben ja die Infektionen in Übereinstimmung mit dem Bericht der EMA eben als geringfügig eingestuft. Die EMA schreibt zu den Infektionen, dass grundsätzlich vergleichbar mit einer geringfügig höheren Anzahl von viralen Infektionen im Ribociclib-Arm. Wir haben uns auch näher angeschaut, was für Infektionen das sind. Das sind eben Infektionen des Nasen- und Rachenraums, das sind grippale Infekte oder Harnwegsinfekte und haben deswegen aufgrund dieser Betrachtung und angesichts der Schwere der Erkrankung des therapeutischen Bedarfs gesagt, dass wir eine bedeutsame Regelung schon sehen, aber eine Herabstufung des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Vervölgyi.

**Herr Vervölgyi:** Nur eine kurze Klarstellung. Ich sehe gerade in Ihrem Dossier, dass Sie in der 207, der SOC Skelettmuskulaturerkrankung einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß „gering“ ableiten. Also, das, was Sie gerade gesagt haben, ist nicht so ganz korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Das ist richtig, was da steht. Ich meine, wenn wir die Gesamtbetrachtung haben, dass die Nebenwirkungen keinen Zusatznutzen ableiten, sondern das dadurch relativiert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt gehen wir weiter zu Frau Müller und Herrn Jantschak.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte auch noch einmal eine kurze Nachfrage zu der Safety, und zwar wurde ja eben angeführt, dass sozusagen gewisse Nachteile bei den schweren UEs ganz überwiegend auf temporäre Laborwertprobleme zurückzuführen sind, Neutropenien, Hämatoxizität usw. Jetzt ist meine Frage: Es zeigt sich aber auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein Nachteil. Der ist zwar nicht ganz so groß mit einer Hazard Ratio von 1,65, aber ebenfalls ist dort ein deutlicher Nachteil. Nun sind ja die Kriterien so für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, dass die eigentlich auf rein von jetzt asymptomatischen Laborwertveränderungen eigentlich nicht zu einer Kategorisierung als schwerwiegend führen könnten. Also, ich meine, dazu muss es tödlich sein, lebensbedrohlich sein, stationäre Behandlung erforderlich machen oder verlängern und/oder zu einer Hospitalisierung überhaupt führen. Also, das ist ja das wichtigste Kriterium, nach meiner Kenntnis auch das häufigste. Nun hatten Sie gesagt, da gibt es keine Unterschiede. Meine Frage: Warum zeigt sich trotzdem auch bei den SUEs ein Nachteil? Das ist mir nicht ganz plausibel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Guderian bitte.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Neben den von Ihnen aufgeführten Kriterien, die zu einer Einstufung als schweres unerwünschtes Ereignis führen, kommt hier in der Studie ein weiterer Faktor hinzu. Das ist die Einschätzung des Prüfarztes.

**Frau Dr. Müller:** Ich hatte die schwerwiegenden, die SUEs, gemeint eben, nicht die schweren unerwünschten Ereignisse, also den Unterschied, da, wo die Kriterien eben festgelegt sind. Das war bei Ihnen anders.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Meinen Sie die Grad 3/4-Ereignisse?

**Frau Dr. Müller:** Nein, nicht die schweren, sondern die schwerwiegenden, also die SAEs, Serious Adverse Events, also nicht die nach GCP kategorisierten, sondern die, die dann auch entsprechend meldepflichtig sind.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Genau. Über die spreche ich. Das sind per Prüfplan fünf Kriterien, von denen Sie, wenn ich jetzt richtig mitgezählt habe, vier aufgezählt haben, und das fünfte Kriterium ist die Einschätzung des Prüfarztes. Das heißt, wenn der Prüfarzt sagt, auch wenn die anderen vier Kriterien nicht zutreffend waren, das ist medizinisch bedeutsam, und weiterhin sagt er muss da jetzt aktiv werden, dann wird das auch dementsprechend kategorisiert. Da gehe ich jetzt davon aus, das liegt daran, dass eben, wie wir es gerade eben schon diskutiert hatten, einen Unterschied haben zwischen dem Erfahrungsschatz, der am Anfang zum Beispiel in der klinischen Studie herrschte, dass eben dann auch G-CSF eingesetzt wurde, obwohl man es in der Routine nicht mehr machen würde. Die genauen

Zahlen zum G-CSF-Einsatz habe ich übrigens gerade nachgeguckt, das sind 7,8 Prozent im Ribociclib-Arm und 0,3 Prozent im Letrozol-allein-Arm. Daher gehen wir davon aus, dass es auf diese Einschätzung des Prüfarztes zurückzuführen ist, weil wir eben in der Hospitalisierung und in den Todesfällen jetzt keine Unterschiede zuungunsten von Ribociclib sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay Frau Müller? – Dann Herr Jantschak und anschließend Herr Wörmann.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an Herrn Vervölgyi zum Endpunkt „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“. Der Endpunkt wurde ja bei Palbociclib in den Tragenden Gründen doch intensiv diskutiert, und eine wichtige Kritik war, dass der pU damals die Todesfälle nicht mit einberechnet hat und dass die Daten zu den nachfolgenden Chemotherapien nicht valide waren. Mit welchen Daten hat hier der pU den Endpunkt unterfüttert?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Also, im Dossier liegen Daten vor, einerseits zu dem Anteil der zensierten, zum Anteil der verstorbenen Patienten, die sind eingegangen in die Analyse. Im Dossier liegen meines Erachtens auch Daten zu den Folgetherapien vor. War das Ihre Frage?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur ganz kurz zu den SUEs. Wir nehmen es immer ganz ernst mit den SUEs. Aber der Punkt ist in der Studie, dass der Arzt ankreuzen muss, ob das eine SUE ist. Also, wenn die erste Patientin, meine Patientin in der Ribociclib-Studie, nach zwei Wochen 1.500 Leukos gehabt hätte, dann hätte ich SUE angekreuzt, bei der fünften Patientin nicht mehr; weil ich mir Sorgen gemacht hätte, dass es so ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Da muss ich noch einmal nachhaken. Ich bin jetzt auch schon lange im Geschäft, was klinische Studien betrifft. Diese Operationalisierung mit einem Extrakreuz bei SUEs ist mir völlig neu. Also, es gibt eine ICH-Definition von Serious Adverse Events, und die beinhaltet genau die vier Kriterien von Frau Müller. Da muss man auch noch einmal ins Protokoll gucken; aber es ist mir völlig neu, dass Unternehmen eine eigene Definition von SUEs mit ins Protokoll aufnehmen können. Bei schweren UEs ist das völlig klar, aber bei Serious Event, diese meldepflichtigen UEs, die eigentlich normalerweise völlig unabhängig von irgendwelchen subjektiven Qualitäten laufen sollen, nur diese objektiven Kriterien halt beinhalten. Ich muss noch einmal nachgucken, aber es ist mir relativ neu, dass Serious Adverse Event jetzt noch frei wählbare Kriterien mit aufführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Frau Lüftner.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir melden das auch bei nichtkommerziellen Studien, solche SUEs, und das muss der Prüfarzt ankreuzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das gibt es natürlich, das ist richtig, die sind auch fest. Aber die Frage, ob etwas als lebensbedrohlich eingeschätzt wird, was ja eine der Kriterien ist, das ist natürlich eine Sache, die möglicherweise dann anders eingeschätzt wird; so hatte ich Sie jetzt verstanden. Also, dass praktisch die Prüfartzbewertung sich natürlich nicht auf die Hospitalisierung bezieht, weil das ist nicht verhandelbar, und der Tod, der ist entweder da oder nicht, sondern – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ehrlich?

**Frau Dr. Müller:** Na ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich frage nur, ist das evidenzbasiert?

**Frau Dr. Müller:** Lebensbedrohlichkeit, so hatte ich Sie jetzt verstanden. Ich weiß nicht, ob ich Sie da falsch verstanden habe, das ist sozusagen das, was ein weiches Kriterium ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner. Der Tod ist entweder da oder nicht. Bestätigen Sie das zunächst einmal?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Also, ich verstehe das total. Man hat eine Patientin mit Transaminasen von 200, die sind mutmaßlich therapieassoziiert und ich weiß nicht, wohin der Weg geht, dann kreuze ich Serious an. Und dann gibt es den Doktor, der nicht da entspannt ist, weil er nur zehn Jahre Berufserfahrung hat und die Patientin gleich da lässt, und dann komme ich daher und sage: Kommen Sie morgen oder übermorgen wieder, wir kontrollieren. Das ist wirklich Ermessen, im Zweifelsfall immer im Sinne des Patienten und der Kontrollbedürftigkeit und der Sicherheit, das kann ich total verstehen, das ist klinisch täglich der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, okay? Nehmen wir zur Kenntnis. – Ich habe das jetzt so verstanden, dass es hier keine fünfte Kategorie gegeben hat, sondern dass die vier Kategorien durch subjektive Elemente, außer bei dem Tod, der entweder kommt oder da ist, oder nicht da ist bzw. bei der Hospitalisierung, dann gewissen Subjektivierungen unterliegen. Der eine ist tiefenentspannt und sagt Ja, nehmen wir hin, und der andere ist weniger tiefenentspannt, und sagt Oh, jetzt müssen wir sofort etwas machen.– Herr Wörmann, jetzt erklären Sie das einmal.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Also, ich bin in vielen Punkten auch tiefenentspannt, aber nicht hier bei einem neuen Präparat. Wir müssen innerhalb von 24 Stunden entscheiden, wie gravierend wir das finden. Dann kriegen alle Teilnehmer ein Fax und werden darüber informiert. Also neige ich eher dazu, bei einem neuen Präparat großzügig ein Kreuz zu setzen und alle zu informieren, dass ich das potenziell für gravierend halte, zum Beispiel für lebensbedrohlich, auch wenn dann nach drei Tagen, wenn die Zeit schon abgelaufen ist, die Leukozyten sich wieder erholt haben. Das ist keine neue Kategorie, auch nichts Neues, was wir vorher nicht kannten, aber das ist das, was Ärzte in diesen Prüfungen machen müssen. Da gibt es einen gewissen Spielraum, das ist so, wie lebensbedrohlich sich das ansieht oder als wie gravierend ich das ansehe. Wenn Sie es genau wissen müssten, dann müsste man noch einmal die Kategorien aufschlüsseln. Aber das ist in den Studien nicht neu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Mayer, dann Herr Vervölgyi.



**Herr Dr. Mayer:** Das war genau der Unterschied, was Herr Professor Hecken gerade gemeint hat, es gibt dann eben doch nicht diese separate fünfte Kategorie, sondern das Kriterium Lebensbedrohlichkeit wurde dahingehend mit diesem einen Kreuz ausgelegt. Darum geht es eben. Dieses Kreuz gibt es immer schon, und es wird hier auch immer schon als relevantes Kriterium zur Bewertung herangezogen und da wir ja immer Studienmedikamente haben, nämlich die neuen innovativen, spielt das dann trotzdem immer eine Rolle, wie im Rahmen der Studie die Einschätzung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich Frau Müller. – Ja, ja, ich will diese filigrane Diskussion beenden. Herr Vervölgyi noch und dann kurzes Statement. Herr Holler, Sie können sich schon vorbereiten, so mental. Und dann bitte: Der Tod ist da oder ist nicht da, das möchte ich dann am Ende auch hören mit einem Satzchen noch. – Okay, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Also, wir haben es eben schon leicht diskutiert, wir haben gesagt, in diesem Fall ist es wahrscheinlich das Kriterium „lebensbedrohlich“. Ich kenne es eigentlich so, dass das mit Abstand häufigste Kriterium, was zu einer Einordnung als schwerwiegend führt, tatsächlich die Hospitalisierung oder die Verlängerung mit ungefähr 80 Prozent ist. Insofern ist es etwas überraschend, dass es hier ein bisschen anders zu sein scheint. Bei einer Hospitalisierung sind ja keine Unterschiede. Sie hatten das bereits so betont, dass es bei der Hospitalisierung keine Nachteile gab, auf die Frage von der Patientenvertretung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Vervölgyi:** Ich sehe noch keine Klarstellung zu diesem Punkt. Also, dieser Punkt „lebensbedrohlich“ unterliegt natürlich irgendwie einer gewissen Subjektivität. Der ist in ICH-2 noch genauer erläutert. Das heißt, bei Patienten muss zum Zeitpunkt des Ereignisses das Risiko bestehen, dass sie den Tod erleiden. Das ist also schon etwas eingeschränkt, was die Subjektivität angeht. Darüber hinaus möchte ich noch darauf hinweisen, dass wir hier eine verblindete Studiensituation haben; das heißt, dass man natürlich, auch wenn man strenger ist, vielleicht bei einem neuen Medikament, das hier in der verblindeten Studiensituation ist, natürlich ein bisschen relativiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Dr. Faber.

**Frau Dr. Faber:** Nur noch eine ganz kleine Anmerkung noch am Ende der Diskussion, und zwar mit der Adresse an Herrn Professor Schmidt, mit der Bitte, dass Sie bei Ihren Aussagen vielleicht einmal das Wort „Patientinnen“ benutzen könnten in dieser Indikationsgruppe, wie es ja erfreulicherweise die allermeisten hier getan haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wir machen das im Protokoll.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Direkt dazu. Ich nehme das zur Kenntnis, entschuldige mich bei allen Anwesenden. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das brauchen Sie gar nicht zu entschuldigen, das ist ein Lapsus, den wir selbstverständlich in Zeiten korrekter Sprache nicht brauchen. Aber wenn Sie von Patienten gesprochen haben, haben Sie hier Patientinnen gemeint. Wir werden das auch im Protokoll auch entsprechend berücksichtigen. Es ist ja keine stilbildende

Veränderung, dass man immer in Patientinnen umstellt und dann ist es gut. – Jetzt hoffe ich, hier nicht möglicherweise die ganz kleine Gruppe der Männer zu treffen, die hier aber nicht dabei sind. Da kann das ja auch vorkommen, wenn auch ganz, ganz selten, aber die waren dann eben nicht mehr in der Studienpopulation. Ich sage das nur, weil wir die Schönheit der deutschen Sprache pflegen. Wir denken damit an die 1,2 Prozent, die eben auch als Männer diese Krankheit erleiden können. Aber es bleibt beim stillen Gedenken. – So. Was haben wir jetzt? – Keinen mehr. – Herr Holler. Kurz, knackig.

**Herr Dr. Holler (Novartis):** Von meiner Seite aus können Sie sich darauf verlassen. – Vielen herzlichen Dank erst einmal für die Diskussion. Drei Punkte von meiner Seite. Also zu Ihrer ganz konkreten Frage: Ja, der Tod ist da oder nicht und ist auf jeden Fall patientenrelevant. Ich denke, das kann man festhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, unstrittig.

**Herr Dr. Holler (Novartis):** Unstrittig. – Vor diesem Hintergrund denken wir, dass wir mit den – ich glaube, das wurde als „interessant“ bezeichnet – Ergebnissen zu der Subgruppe durchaus einen wichtigen Beitrag hier leisten können, die statistisch signifikant und Überlebensvorteil zeigt. Klinische Relevanz, wie gesagt, muss an anderer Stelle beurteilt werden. Abschließend denke ich zum Thema Nebenwirkungen: Ich hoffe, es ist klar geworden, dass wir die Nebenwirkungen von Ribociclib sehr ernst nehmen, keine Frage, aber auch, dass sie reversibel sind. Ich glaube, das ist noch einmal ein wichtiger Punkt, nämlich der Unterschied zu den Nebenwirkungen der Chemotherapie, die in der Regel doch eher konstante Schädigungen hinterlassen, sodass wir denken, dass wir auch da einen wirklichen Unterschied haben, den es zu machen gilt. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns doch jetzt hier ausführlich noch einmal Rede und Antwort gestanden haben. Es zeigt, dass wir uns auch sehr intensiv mit dieser neuen Wirkstoffklasse jetzt hier beschäftigen. Ich halte nur noch einmal Folgendes fest, weil das jetzt zwischendrin beantwortet wurde: Bislang haben wir einen nächsten Zwischenschnitt bei 300 Todesfällen. Sie haben aber im Moment die Abfrage laufen, bei 200; die 300 werden Ende dieses Jahres, also Ende 2018 erwartet, sodass man einfach noch ein paar Monate hinzurechnen muss, bis das dann einmal sauber aufgearbeitet ist, die 400 Ende 2019, und sobald Sie irgendeinen Rücklauf haben, ob diese 200er noch einmal durchläuft, werden Sie uns dann entsprechend informieren.

Dann können wir an der Stelle diese Anhörung beenden. Danke schön, dass Sie da waren. Wir bleiben jetzt noch zwei Minuten hier, bevor wir in die Mittagspause gehen, weil wir uns noch über eine Frage unterhalten müssen. Danke schön. – Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12.25 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2017-09-15-D-307 Ribociclib**

Stand: November 2017

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Ribociclib

#### zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen, fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i> Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung: <ul style="list-style-type: none"><li>- für das HER2/neu-positive Mammakarzinom</li></ul>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Operative Resektion</li><li>- Strahlentherapie</li><li>- Ovariectomie</li></ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen.	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"><li>- Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017</li><li>- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015</li></ul> Beschluss vom 15. Juli 2010 über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau.  Beschluss vom 20. Mai 2010 über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig)  Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib	„Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie angewendet.“
<b>Antiestrogene:</b>	
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms.</li> <li>- Metastasierendes Mammakarzinom.</li> </ul>
Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line-Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	<p>Faslodex ist angezeigt zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder</li> <li>- mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie.</li> </ul>
<b>Aromatase-Inhibitoren (nicht-steroidal):</b>	
Anastrozol L02BG03 Arimidex®	<p>Arimidex® ist angezeigt für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.</li> <li>- Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.</li> <li>- Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Letrozol L02BG04 Femara®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom.</li> <li>- Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.</li> <li>- First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.</li> <li>- Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.</li> <li>- Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.</li> </ul>
<b>Aromatase-Inhibitoren (steroidal)</b>	
Exemestan L02BG06 Aromasin®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen.</li> <li>- Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.</li> </ul>
<b>Gestagene:</b>	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat®	Megestat® ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezurrenente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern</li> </ul>
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal®	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- metastasierendes Mammakarzinom.</li> </ul>
<b>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:</b>	
Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn®	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
----------------------------------	---

### Proteinkinase-Inhibitoren:

Everolimus L01XE10 Afinitor®	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
------------------------------------	--

Palbociclib L01XE33 Ibrance®	IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit einem Aromatasehemmer</li> <li>- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten</li> </ul> Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH =Luteinizing Hormone-Releasing Hormone ) kombiniert werden.
------------------------------------	--

### Monoklonale Antikörper:

Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden.
------------------------------------	--

### Zytostatika:

Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie</li> <li>- Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.</li> </ul>
--	---



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac®</p>	<p>Capecitabin medac wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.</li> <li>- als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.</li> </ul>
<p>Docetaxel L01CD02 Taxotere®</p>	<p>Taxotere ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die Taxotere-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. Taxotere ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. [Weitere Indikationen: Adjuvante Therapie; HER2-überexprimierendes Mammakarzinom].</p>
<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom.</li> </ul> <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
<p>Liposomales Doxorubicin L01DB01 Caelyx®, Myocet®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caelyx® ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.</li> <li>- Myocet® in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.</li> </ul>
<p>Epirubicin L01DB03 Riboepi®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom</li> </ul>
<p>Eribulin L01XX41 Halaven®</p>	<p>Halaven ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

5-Fluorouracil L01BC02 Fluorouracil-GRY®	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Ifosfamid L01AA06 HoloXan®	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapieresistenten bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Mitomycin L01DC03 Urocin®	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] - Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Paclitaxel L01CD01 Bendatax®	BENDATAX ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab, bei Patientinnen, die den humanen, epidermalen Wachstumsfactor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Anthrazyklin-haltige Therapie nicht in Betracht kommt. Als Monotherapie ist BENDATAX für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder nicht angezeigt ist.
Paclitaxel Nanopartikel L01CD01 Abraxane®	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)</li> </ul>
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®</p>	<p>Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom.</p>
<p>Vindesin L01CA03 Eldisine®</p>	<p>Eindeutiges Ansprechen wurde auch bei folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst geringere Erfahrungen vor: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom</li> </ul>
<p>Vinorelbin L01CA04 Navelbine®</p>	<p>Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

Systematische Recherche.....	9
Indikation.....	10
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	11
Cochrane Reviews .....	15
Systematische Reviews.....	26
Leitlinien .....	49
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	75
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	78
Literatur.....	80
Anhang.....	84

### **Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.08.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 2648 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 38 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Hormonrezeptor-positiven (HR+), HER2-negativen Brustkrebs

- als initiale endokrine Therapie

Abkürzungen:

AI	Aromatase-Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Konfidenzintervall
CR	complete response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ER	Östrogen Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PR	partial response
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SD	and stable disease
TAM	Tamoxifen
TOR	Toremifen
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	time to progression
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2017 [9].</b>          Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib vom 18. Mai 2017</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2017 [15,18].</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 09. November 2016):</b></p> <p>Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit einem Aromatasehemmer</li> <li>- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten</li> </ul> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH =Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.</p> <p><b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><u>a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>          Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol:</b>          Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>          Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b>          Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamoxifen oder</li> <li>- Anastrozol oder</li> <li>- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung, oder</li> <li>- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung, oder</li> <li>- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung, 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> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b>          Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer</u></p>
---	--

	<p><u>vorangegangenen endokrinen Therapie:</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2015 [8].</b>          Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) vom 22. Januar 2015</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [14,17].</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 27. Juni 2014:</b></p> <p>HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p><i>[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]</i></p> <p><b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>a) <u>Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) <u>Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxanhaltigen Therapie:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) <u>Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist</u></p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lapatinib</b></p>

	<p><b>in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
<p><b>IQWiG, 2016 [16].</b>  Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau.  Abschlussbericht; Auftrag A10-03.  IQWiG-Berichte 437</p>	<p><b>Fazit</b></p> <p><i>Fortgeschrittenes Mammakarzinom</i></p> <p><u>Erstlinientherapie</u></p> <p>Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sind die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Für beide Wirkstoffe zeigen die vorliegenden Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung.</p> <p><u>Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen</u></p> <p>Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen sind alle 3 Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol zugelassen.</p> <p>Für keinen der 3 Wirkstoffe liegen relevante Studien zum Nutzen einer solchen Therapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern.</p> <p>Da der Nutzen einer Zweitlinientherapie nicht nachgewiesen ist, sind die Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen den Aromatasehemmern nur von untergeordneter Relevanz. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich allerdings auch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden eines Aromatasehemmers den anderen gegenüber.</p> <p><u>Drittlinientherapie</u></p> <p>Für die Drittlinientherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem Aromatasehemmer.</p>
<p><b>G-BA, 2016 [11].</b>  Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V: in der Fassung vom 16. Februar 2012; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3); in Kraft getreten am 19. Juli 2012; zuletzt geändert am 21.</p>	<p><b>1.4.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie)</b></p> <p>Die Entscheidung über die Notwendigkeit und Art einer adjuvanten Therapie berücksichtigt die Tumorgroße, den Lymphknotenstatus, das Grading, den Hormonrezeptorstatus, den HER2/neu-Status, den Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter als wichtigste Faktoren zur Risikoeinstufung. Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus soll eine endokrine Therapie erhalten.</p> <p>Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptorpositivem Befund ist entweder die alleinige endokrine Therapie oder die Kombination von Chemotherapie mit endokriner Therapie zu erwägen. Bei Patientinnen mit HER2/neu positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder LK Befall) soll eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen.</p> <p><b>1.4.5 Primär systemische/neoadjuvante Therapie</b></p> <p>Zur Therapieauswahl der primär systemischen Therapie sind die gleichen klinischen und pathomorphologischen Befunde zu erheben (klinische Tumorgroße und Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status, Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter) wie bei der adjuvanten Therapie. Der Effekt der primär systemischen Therapie ist regelmäßig zu überwachen.</p> <p><b>1.4.6.2 Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</b></p>



<p>Juli 2016; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14. Oktober 2016 B3); in Kraft getreten am 1. Januar 2017</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2014 [19].</p>	<p>Essentielle Bestandteile der Therapie des inflammatorischen und/oder primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie. Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt.</p> <p><b>1.6.1.1 Therapie des Lokalrezidivs</b></p> <p>Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle. Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen. Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (systemische endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden.</p> <p><b>1.6.1.2 Therapie bei metastasierten Erkrankungen</b></p> <p>Bei nachgewiesenen Fernmetastasen steht die Lebensqualität der betroffenen Patientin im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Diese haben sich darauf auszurichten, eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zu erreichen. Die individualisierte Therapiestrategie hat die krankheitsspezifischen Risikofaktoren (viszerale Metastasierung, Knochenmetastasierung, Hirnmetastasierung) sowie die persönliche Situation der Patientin zu beachten. Zur Therapie einer Fernmetastasierung kommen in Abhängigkeit von der individuellen Befundkonstellation medikamentöse, strahlentherapeutische und operative Maßnahmen allein oder in Kombination zum Einsatz. Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.</p> <p>Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insb. bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.</p>
<p><b>G-BA, 2010 [10].</b> Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie: Anlage VI – Off-Label- Use; Gemcitabin in der Monothera- pie beim Mamma- karzinom d. Frau vom 20. Mai 2010</p>	<p>Die Anlage VI wird im Teil B (Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off -Label -Use) nicht verordnungsfähig sind) wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“</p>
<p><b>G-BA, 2009 [7].</b> Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mamma- karzinom</p>	<p><b>Fazit:</b> Die Protonentherapie bei der Indikation Mammakarzinom erfüllt derzeit weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des §137 c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit nicht Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.</p>

## Cochrane Reviews

<p><b>Mao, C et al., 2012 [23].</b> Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer.</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 1) To compare the efficacy and safety of toremifene (TOR) with tamoxifen (TAM) in patients with advanced breast cancer.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> women with a diagnosis of advanced breast cancer (histologically verified inoperable primary, metastatic, or recurrent breast cancer; measurable or evaluable disease according to WHO criteria)</p> <p><b>Intervention/Komparator:</b> TOR with TAM, other therapies allowed as long as participants randomised to receive TOR or TAM, doses of TOR ranged from 40 to 240 mg/day, doses of TAM ranged from 20 to 40 mg/day</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Endpunkt: Overall survival (OS)</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Objective response rate (ORR); time to progression (TTP); Adverse events</li> </ul> <p><b>Recherche:</b> until 1 July 2011, reference lists of relevant trials or reviews screened</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7 RCTs/2 061 patients, 1226 patients in the TOR group, 835 patients in the TAM group</p> <p>Subgroup analyses on the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• effect of menopausal status on outcome measures;</li> <li>• effect of hormone receptor status on outcome measures;</li> <li>• effect of agent doses on outcome measures;</li> <li>• impact of line of treatment on outcome measures; and</li> <li>• impact of study quality on outcome measures.</li> </ul> <p>Heterogenität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chi2 Test: Heterogenität bei <math>P &lt; 0.10</math></li> <li>• I<sup>2</sup> Statistik: Heterogenität bei I<sup>2</sup> &gt;50%</li> </ul> <p>Sensitivity analysis with the following adjustments:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• repeating the analysis excluding studies with high risk of bias;</li> <li>• repeating the analysis each time excluding a single study to determine the influence of the individual data set on the pooled results ....</li> </ul> <p>We also tested the robustness of the results by repeating the analysis using different measures of effect size (risk ratio, odds ratio etc) and different statistical models (fixed-effect and random-effects models).</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Assessment of reporting biases: Funnel plot</p>
	<p>3. Ergebnisse</p>

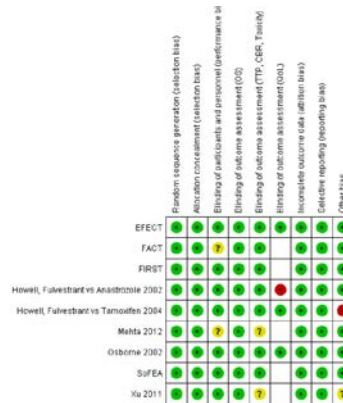
	<p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• median or mean age of patients: 60 to 65 years</li> <li>• 5 studies performed in post-menopausal women, 1 study performed in pre- or post-menopausal women</li> <li>• majority of patients either ER-positive or of unknown status</li> <li>• TOR or TAM was given as first-line treatment for advanced breast cancer in 6 studies, in 1 study (Nomura 1993) line of treatment unclear due to absence of full report</li> <li>• dosage of TOR: 40 mg/day, 60mg/day, 200 mg/day or 240 mg/day dosage of TAM: 20 mg/day, 30 mg/day or 40 mg/day</li> <li>• median length of follow up (reported in 3 studies: Gershanovich 1997; Pyrhonen 1997; Stenbygaard 1993: 20.5, 25.2, and 19 months, respectively)</li> <li>• most studies considered as “low or unclear risk” of bias: baseline characteristics homogeneous between treatment arms, outcomes objective indicators, relevant data reported completely, data analysis done in ITT manner</li> </ul> <p>•</p> <p><i>Results</i></p> <p><u>ORR, TTP und OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den Wirksamkeitsendpunkten: ORR, TTP und OS</li> <li>• keine Subgruppenanalysen: ... we could not divide the eligible studies into clinically relevant subgroups according to these factors to examine their effect on outcome measures. Thus, no subgroup analyses were actually conducted</li> <li>• The frequencies of most adverse events were also similar in the two groups, while headache seemed to occur less in the TOR group than in the TAM group (RR 0.14, 95% CI 0.03 to 0.74, P = 0.02).</li> <li>• There was no significant heterogeneity</li> </ul> <p>Sensitivity analysis did not alter the results.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>TOR and TAM are equally effective and the safety profile of the former is at least not worse than the latter in the first-line treatment of patients with advanced breast cancer. Thus, TOR may serve as a reasonable alternative to TAM when anti-oestrogens are applicable but TAM is not the preferred choice for some reason.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER-2 Status nicht thematisiert</li> <li>• meist Erstlinie</li> </ul>
<p><b>Lee C et al., 2017 [20].</b></p> <p>Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 1/2)</p> <p>To assess the efficacy and safety of fulvestrant for hormone-sensitive locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women, as compared to other standard endocrine agents.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p>

cancer	<p><b>Population:</b> Postmenopausal women who had hormone-sensitive breast cancer (ER-positive or PgR-positive, or both) and who were diagnosed with locally advanced breast cancer (TNM classifications: stages IIIA, IIIB, and IIIC) or metastatic breast cancer (TNM classification: stage IV).</p> <p><b>Intervention:</b> fulvestrant with or without other standard anticancer treatments (e.g. endocrine therapy or chemotherapy, or both).</p> <p><b>Komparator:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. any standard endocrine agents (tamoxifen and aromatase inhibitors) not containing fulvestrant</li> <li>2. any other anticancer treatment (e.g. chemotherapy).</li> </ol> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, TTP, TTF</li> <li>• OS</li> <li>• Clinical benefit rate: defined as the proportion of women with an objective response or a best overall tumour assessment of stable disease</li> <li>• Quality of life</li> <li>• Tolerability</li> </ul> <p><b>Recherche:</b> am 7.7.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via the Cochrane Library, Issue 6, 2015)</li> <li>• MEDLINE and EMBASE from 2008 to 7 July 2015</li> <li>• WHO ICTRP for all prospectively registered and ongoing trials</li> <li>• major conference proceedings (ASCO and San Antonio Breast Cancer Symposium) and practice guidelines from major oncology groups (ASCO, ESMO, NCCN and Cancer Care Ontario).</li> <li>• Handsearch in reference lists from relevant studies</li> </ul> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 9 (n=4514)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of Bias Tool, Assessment of heterogeneity by using Chi<sup>2</sup> test and I<sup>2</sup> statistic Assessment of the quality of the available evidence by GRADE approach ('Summary of findings' tables)</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 studies with patients who had relapsed in the first instance and were naïve to treatment in the metastatic setting (FACT; FIRST; Howell: Fulvestrant vs Tamoxifen 2004; Mehta 2012) → first-line endocrine</li> <li>• 5 studies with women who had received prior endocrine treatment for metastatic disease (EFFECT; Howell: Fulvestrant vs Anastrozole 2002; Osborne 2002; SoFEA; Xu 2011). → second-line endocrine or more</li> <li>• Hormone positive women with exception in 1 study: In Howell, Fulvestrant vs Tamoxifen 2004, less than 80% of women in both arms had oestrogen receptor -positive tumours.</li> </ul>

- All 9 included studies compared fulvestrant as the intervention against an established standard breast cancer treatment, that is:
  - the aromatase inhibitors anastrozole (non-steroidal) and
  - exemestane (steroidal),
  - and the selective oestrogen receptor modulator tamoxifen.
- All studies except one tested fulvestrant at the 250 mg dose level (with 500mg loading dose); FIRST was the only study to dose fulvestrant at the now-approved current and standard dosing of 500mg intramuscular injections monthly

*Risk of bias*

- Most studies were high quality studies
- 1 study with high risk of bias due to lack of blinded outcome assessment, 1 further study with high risk of other bias



*Results for fulvestrant vs. comparators (other endocrine therapy)*

OS

- Overall: HR 0.97, 95% CI 0.87 to 1.09; (P = 0.62; 2480 women; I<sup>2</sup> = 66%; high quality evidence) → no sign. difference
- Subgroup with approved dose (FIRST): HR 0.70, 95%CI 0.50 to 0.98 → superiority of fulvestrant (=firstline)

PFS:

- Overall: HR 0.95; 95%CI 0.89 to 1.02 (4258 women; 9 studies; moderate-quality evidence) → no significant differences
- Subgroup with approved dose (FIRST): HR of 0.66 (95% CI 0.47 to 0.93; 205 women)
- first-line treatment (HR 0.93, 95%CI 0.84 to 1.03; 1996 women; 4 studies)
- second-line treatment (HR 0.96, 95% CI 0.88 to 1.04; 2255 women; 5 studies)

Clinical benefit rate → no significant differences:

- Overall: RR 1.03 (95% CI 0.97 to 1.10; 4105 women; high-quality evidence)
- Firstline: RR 1.00, 95% CI 0.94 to 1.07; 1999 women; 4 studies;
- Secondline: RR 1.03, 95% CI 0.92 to 1.15; 2105 women

Quality of life

- 4 studies reported quality of life that was assessed with Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) questionnaires with follow-up ranging from 8.9 months to 38 months.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>None of the studies reported a difference in quality of life as per their analyses between participants receiving fulvestrant and other endocrine treatments but numerical data were not presented.</li> </ul> <p><u>Toxicity</u></p> <p>Assessment of three most common toxicities: vasomotor, arthralgia, and gynaecological toxicities.</p> <p>Although there was some variation between the individual trials in the three examined toxicities, overall summary statistics were not significantly different between fulvestrant and the comparator drugs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>vasomotor toxicity: RR 1.02, 95% CI 0.89 to 1.18; 8 trials, 3544 women; I<sup>2</sup> =55%, high-quality evidence,</li> <li>arthralgia: RR 0.96, 95%CI 0.86 to 1.09; 7 trials, 3244 women; I<sup>2</sup>= 59%; P = 0.02; high-quality evidence</li> <li>Gynaecological toxicity included urinary tract infection, vulvovaginal dryness, vaginal haemorrhage, vaginitis, and pelvic pain: RR 1.22, 95% CI 0.94 to 1.57; 2848 women; I<sup>2</sup>= 66%; P=0.01; high-quality evidence</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>As evidenced from our pooled data from 4514 women examined in our review, fulvestrant (mostly administered at the anachronistic dose of 250 mg) was as effective as other standard endocrine therapies with respect to efficacy (measured by PFS, CBR, overall survival), toxicity, and quality of life. It is important to highlight that even at this inferior dose, fulvestrant was as effective and well tolerated as other comparator endocrine therapies. In our one included study of fulvestrant at the 500 mg dose level, fulvestrant was superior to anastrozole (FIRST).</p>
<p><b>Wagner AD et al., 2012 [35].</b></p> <p>Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer (Review)</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 3)</p> <p>To evaluate the benefits in progression-free survival, overall survival and harms of VEGF-targeting therapies in patients with hormone-refractory or hormone-receptor negative metastatic breast cancer.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Women with histologically or cytologically confirmed, endocrine refractory or resistant, locally advanced or metastatic breast cancer</p> <p><b>Intervention:</b> systemic, oral or intravenous, VEGF-targeting therapies, in combination with chemotherapy, with or without trastuzumab.</p> <p><b>Komparator:</b> systemic chemotherapy, with or without trastuzumab, in the same dose, route and schedule of administration as in the experimental intervention.</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS, OS, TTP, Tumor response, Toxicity, QoL</p> <p><b>Recherche:</b> Searches of CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Breast Cancer Group’s Specialised Register, registers of ongoing trials + proceedings of conferences in January and September 2011, starting in</p>

2000. Reference lists were scanned and members of the Cochrane Breast Cancer Group, experts and manufacturers of relevant drug were contacted to obtain further information.

**Anzahl eingeschlossene Studien:** 7 RCT, 1 non-RCT, 5 ongoing trials

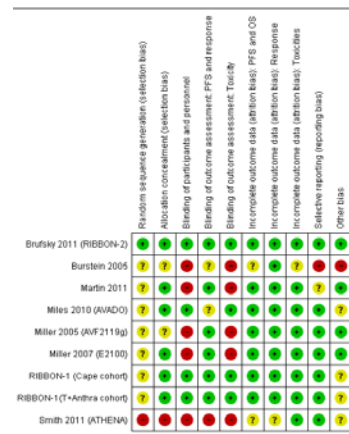
**Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool.

### 3. Ergebnisse

#### Study characteristics

- trials on VEGF-targeting therapies for metastatic breast cancer are limited to bevacizumab
- All trials used bevacizumab in combination with established chemotherapy regimens.
- first-line setting: 4 trials; second-line setting: 3 RCTs
- additionally, 1 register study for harm evaluation (ATHENA, Smith 2011)

**Risk of bias:** In general, the methodological quality of the included trials can be considered as appropriate.



#### Results

##### PFS

- First-line (4 trials): HR 0.67 (95% CI 0.61 to 0.73), I<sup>2</sup>=51%
- Second-line (2 trials): HR 0.85 (95%CI 0.73 to 0.98), I<sup>2</sup>=55%

##### OS

- First-line (3 trials): HR 0.93 (95% CI 0.84 to 1.04); I<sup>2</sup> = 0%
- Second-line (2 trials): HR 0.98 (95% CI 0.83 to 1.16); I<sup>2</sup> = 5%

##### Tumor response

- First-line: OR 1.96; 95% CI 1.64 to 2.34, I<sup>2</sup>=56%
- Second-line: OR 1.87; 95% CI 1.37 to 2.54. I<sup>2</sup>=25%

##### Toxicity

- data from RCTs and registry data were consistent and in line with the known toxicity profile of bevacizumab.
- significantly higher rates of AEs grade III/IV (OR 1.77; 95% CI 1.44 to

	<p>2.18) and SAEs (OR 1.41; 95% CI 1.13 to 1.75) in patients treated with bevacizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rates of treatment-related deaths were lower in patients treated with bevacizumab (OR 0.60; 95% CI 0.36 to 0.99).</li> </ul> <p><u>QoL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• was evaluated in four trials but results were published for only two.</li> <li>• A significant benefit in the quality of life (QoL) or other patients-related outcomes has not been observed in any of the included trials. Even in the trial which noted the greatest impact on bevacizumab on PFS (Miller 2007, E2100), no impact on the QoL could be observed</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>The overall patient benefit from adding bevacizumab to first- and second-line chemotherapy in metastatic breast cancer can at best be considered as modest. It is dependent on the type of chemotherapy used and limited to a prolongation of PFS and response rates in both first- and second-line therapy, both surrogate parameters. In contrast, bevacizumab has no significant impact on the patient related secondary outcomes of OS or QoL, which indicate a direct patient benefit. For this reason, the clinical value of bevacizumab for metastatic breast cancer remains controversial.</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mind. 62% Patienten in allen Studien mit HR+Status, Ausnahme 1 Studie (47%)</li> </ul>
<p><b>Gherzi, D et al., 2015 [12].</b></p> <p>Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer.</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 3)</p> <p>To compare taxane-containing chemotherapy regimens with regimens not containing a taxane in the management of women with metastatic breast cancer. Subquestions within the review were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• subquestion A: regimen A plus taxane versus regimen A (e.g. doxorubicin plus docetaxel versus doxorubicin alone)</li> <li>• subquestion B: regimen A plus taxane versus regimen B (e.g. doxorubicin plus docetaxel versus doxorubicin plus cyclophosphamide)</li> <li>• subquestion C: single-agent taxane versus regimen C (e.g. docetaxel versus doxorubicin plus cyclophosphamide)</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Women with advanced (metastatic) breast cancer, either newly diagnosed or recurrent</p> <p><b>Intervention:</b> Any chemotherapy regimen containing a taxane</p> <p><b>Komparator:</b> Any chemotherapy regimen not containing a taxane.</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Overall survival</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Time to progression</li> </ul> <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Time to treatment failure</li> <li>○ Objective tumour response rate</li> <li>○ Toxicity</li> <li>○ Health related quality of life</li> </ul> <p><b>Recherche:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Breast Cancer Group (CBCG) Specialised Register on 14 February 2013.</li> <li>• MEDLINE and EMBASE from 2008 to February 2013</li> <li>• WHO International Clinical Trials Registry Platform search for prospectively registered and ongoing trials on 14 February 2013</li> <li>• ClinicalTrials.gov register on 14 February 2013 for additional unpublished and ongoing studies,</li> </ul> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 (n=6871)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• subquestion A: 2 studies</li> <li>• subquestion B: 14 studies</li> <li>• subquestion C: 13 studies</li> </ul> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of bias tool Assessment of heterogeneity by using Chi<sup>2</sup> test and I<sup>2</sup> statistic</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <p><u>Question A: regimen A plus taxane versus regimen A (2 trials)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Population: anthracycline naïve women receiving <u>first-line chemotherapy</u> for metastatic breast cancer.</li> <li>• Taxane used: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Paclitacel in 1 trials</li> <li>○ Docetaxel in 1 trial</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Question B: regimen A plus taxane versus regimen B (14 trials)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Population: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ =women who were receiving <u>first-line chemotherapy</u> for metastatic breast cancer,</li> <li>○ majority of participants in all of these trials were anthracycline naïve in the metastatic setting.</li> </ul> </li> <li>• Taxane used: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Paclitaxel in 7 studies</li> <li>○ docetaxel in 6 studies</li> <li>○ paclitaxel or docetaxel at investigator's choice in 1 study</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Question C: single-agent taxane versus regimen C (12 trials)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Population: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ in <u>5 of the 13</u> included studies the majority of participants received <u>first-line</u> chemotherapy; in 7 trials the majority of participants received <u>&gt;firstline</u> chemotherapy</li> <li>○ 6 of the 13 studies were anthracycline naïve</li> </ul> </li> <li>• Taxane used:</li> </ul>

- Paclitaxel in 6 studies
- docetaxel in 7 studies

*Risk of bias:* Of the 28 included studies, we considered 19 studies to be at low risk of bias overall; however, some studies failed to report details on allocation concealment and methods of outcome assessment for those outcomes that are more likely to be influenced by a lack of blinding (for example tumour response rate).

#### *Results*

### **Overall survival**

#### Overall effect: taxane-containing versus non-taxane containing regimens

- Stat. sign. improvement in OS in favour of taxane containing regimens (HR of 0.93 (95% CI 0.88 to 0.99; P=0.002; participants = 6008; treatment comparisons = 23, I<sup>2</sup>=52%);
- First-line trials only (overall): HR 0.93; 95% CI 0.87 to 0.99; P = 0.03; participants = 4439; treatment comparisons = 16; I<sup>2</sup> = 55%;

#### Subgroup analysis: type of taxane

- “docetaxel vs non taxane”: HR 0.87 (95% CI 0.80 to 0.94; P=0.0008; 13 trials (n=3174); I<sup>2</sup>=2%)→sign. difference
- “paclitaxel vs. non-taxane”: HR of 1.01 (95% CI 0.93 to 1.10; P=0.84; 9 trials (n=2834); I<sup>2</sup>=67%)→ n.s.
- Although the test for differences between type of taxane subgroups was statistically significant (P = 0.01), this was considered weak evidence given the variability in the comparator arms and taxane schedules (weekly versus three weekly) in these studies.

#### Subgroup analysis: prior anthracyclines

- 6 trials with women who had received previous anthracyclines for advanced disease: no difference in OS (HR 0.97; 95%CI 0.85 to 1.11; P = 0.66, 6 trials (n=1243); I<sup>2</sup>=58%)
- 17 trials with anthracycline-naive women: HR for OS 0.93; 95% CI 0.87 to 0.99; P = 0.02, I<sup>2</sup>=52%
- A test of differences between prior and no prior exposure to anthracyclines revealed no significant interaction (P = 0.51).

#### Question A: regimen A plus taxane versus regimen A

- No stat. sign. difference in OS (HR 1.00 (95% CI 0.84 to 1.18; P=0.97; 2 trials (n=630), I<sup>2</sup> = 0%)

#### Question B: regimen A plus taxane versus regimen B

- No stat. sign. difference (HR 0.92 (95% CI 0.84 to 1.00; P=0.05; 9 trials (n=2645) (I<sup>2</sup> = 70%)

#### Question C: single-agent taxane versus regimen C

- No stat. sign. difference (HR 0.95 (95% CI 0.87 to 1.03; P=0.19; 12 trials (n=2957) , I<sup>2</sup> = 42%)

### **PFS**

#### Overall effect: taxane-containing versus non-taxane containing regimens

- Stat. sign. difference in favour of taxane containing regimens (HR of

	<p>0.92 (95%CI 0.87 to 0.97; P =0.002, n=5960, 22 treatment comparisons, I<sup>2</sup>=73%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• First-line trials only (15 trials): HR 0.96; 95%CI 0.90 to 1.02; P=0.22, I<sup>2</sup>=62%) → n.s.</li> </ul> <p>Subgroup analysis: type of taxane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaxel vs non taxane: →sign. difference (HR 0.80; 95% CI 0.74 to 0.86; P &lt;0.00001)</li> <li>• paclitaxel vs. non-taxane: →n.s. (HR 1.04; CI 0.96 to 1.12)</li> <li>• significant interaction, but there was significant and substantial heterogeneity (I<sup>2</sup> = 95.5%; P &lt; 0.00001) in both docetaxel and paclitaxel studies, and variability may relate to the differences in the comparator arms and taxane schedule (that is weekly versus three weekly) in these studies.</li> </ul> <p>Subgroup analysis: prior anthracyclines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 studies included women who had had prior anthracyclines in the advanced setting: HR for PFS 0.76; 95% CI 0.67 to 0.86; P &lt; 0.0001; 5 trials; I<sup>2</sup>=85%</li> <li>• 17 trials with anthracycline-naive women: PFS n.s.</li> </ul> <p><b>Toxicity</b></p> <p><u>Overall effect: taxane-containing versus non-taxane containing regimens</u></p> <p>Treatment-related death: →n.s.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (RR 1.00; 95% CI 0.63 to 1.57; =0.99;I<sup>2</sup>=0)</li> </ul> <p>Grade 3/4 leukopaenia: →n.s.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR1.07; 95%CI 0.97 to 1.17; P=0.16; n= 6564; I<sup>2</sup> = 90%</li> </ul> <p>Grade 3/4 nausea or vomiting: superiority</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 0.62; 95% CI 0.46 to 0.83; P=0.001; n= 6245) I<sup>2</sup> = 46%</li> </ul> <p>Grade 3/4 neurotoxicity:→ inferiority</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 4.84; 95%CI 3.18 to 7.35; P&lt;0.00001; n=5783, I<sup>2</sup>=8%</li> </ul> <p>Grade 3/4 alopecia:→ inferiority</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 2.37; 95% CI 1.45 to 3.87; P=0.0006; n= 2437, I<sup>2</sup> = 94%</li> </ul> <p><b>Quality of life</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compliance with completion of baseline and follow-up quality of life instruments varied across studies, ranging from 61% to 99% for baseline and approximately 30% to 87% for follow-up.</li> <li>• Some studies reported problems with participants in poorer health not completing questionnaires (for example 304 Study Group). None of the individual studies reported a statistically significant difference in overall quality of life or in any of the subscales between taxane-containing and non-taxane-containing chemotherapy regimens.</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>When we consider all trials, we have sufficient evidence to determine the effects of taxane-containing chemotherapy regimens in women with metastatic breast cancer. Taxane-containing regimens appear to improve overall survival, time to progression, and overall response in women with metastatic breast cancer. The degree of heterogeneity encountered indicates</p>

	<p>that taxane-containing regimens are more effective than some, but not all, non-taxane-containing regimens.</p>
--	---

Thus the results of this review, which was confined to trials of chemotherapy alone, are unlikely to change, and further updates are not planned. However, if future trials examine either the role of taxanes in specific subtypes of breast cancer, or the role of taxanes together with or versus targeted therapies, then a new review would be warranted.

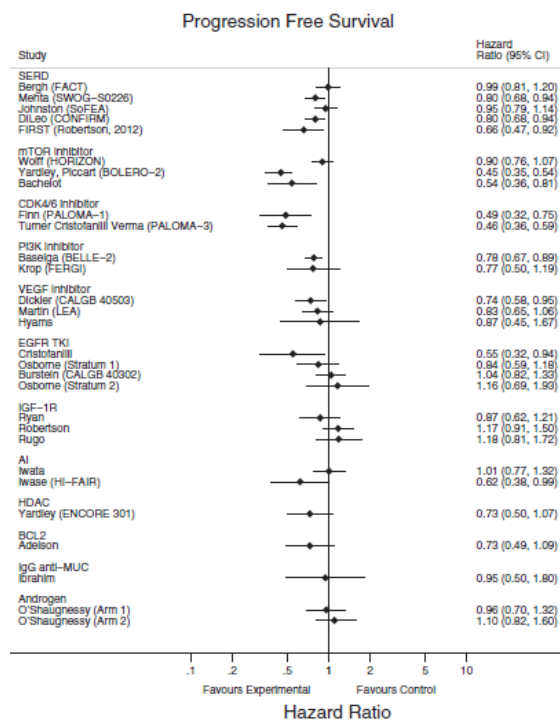
## Systematische Reviews

<p><b>Beith, J et al., 2016 [2].</b></p> <p>Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape.</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 1 / 2)</p> <p>To assess the effectiveness and safety of novel combinations with standard endocrine therapy options in women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer</p>
	<p>2. Methodik ( Review protocol registered on PROSPERO)</p> <p><b>Population:</b> women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer</p> <p><b>Intervention/Komparator:</b> (exclusion of adjuvant therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aromatase inhibitors (AIs), letrozole, anastrozole and exemestane;</li> <li>• selective estrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, raloxifene, toremifene</li> <li>• selective estrogen receptor degrader (SERD) fulvestrant;</li> <li>• mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)- inhibitors everolimus, temsirolimus and ridaforolimus;</li> <li>• VEGF inhibitors bevacizumab, cediranib and enzastaurin;</li> <li>• Pi3K inhibitors buparlisib and pictilisib;</li> <li>• cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor palbociclib;</li> <li>• IGFR inhibitors ganitumab, figitumumab, dalotuzumab and AS1402;</li> <li>• androgen antagonist abiraterone acetate;</li> <li>• EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) gefitinib and lapatinib (also an HER2 TKI);</li> <li>• GnRH agonist goserelin;</li> <li>• HDAC inhibitor entinostat;</li> <li>• and the SRC TKI dasatinib.</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b> PFS; OS, clinical benefit rate, AEs on grade 3 or 4 events</p> <p><b>Recherche:</b> December 2015 in Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Reviews of Effect, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, MEDLINE and Daily MEDLINE plus handsearch in ASCO, ESMO, EBCC, SABCS libraries</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 32 studies</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> using the MERGE criteria for evaluating the quality of studies and assessing the effect of interventions</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventions: addition of a trial agent to standard treatment (n=24), optimization strategies (n=8)</li> <li>• 12 studies in the first line only setting, 5 in first or second line and 9 studies of second or later lines of treatment, 6 trials without specification</li> </ul>

- The majority (n = 21) of the studies were in endocrine resistant settings, with a further 10 studies with a mixed population of women with endocrine resistant or sensitive tumors
- MERGE assessment: 15 studies had a low risk of bias, 13 had low to moderate risk of bias and 7 had moderate to high risk of bias.

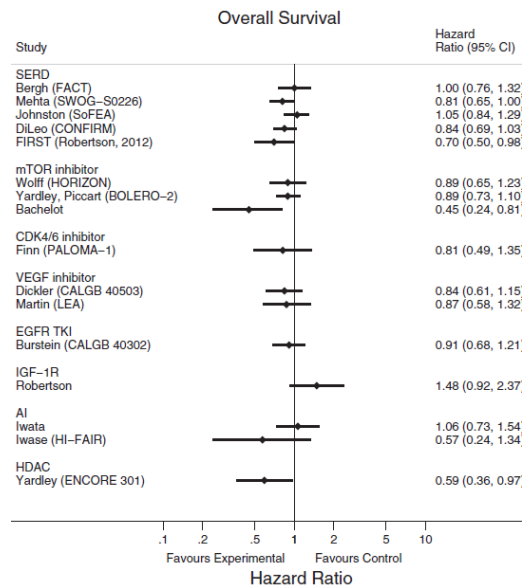
Results (→ Anhang: Table 2 Efficacy result by study)

### Progression-free survival



- greatest difference in PFS between arms was seen with the addition of a CDK4/6 inhibitor to either an AI or a SERD (HR between 0.36 and 0.75).
- Addition of treatment with an mTOR inhibitor (HR between 0.35 and 1.07), Pi3K inhibitor (HR between 0.50 and 1.19), SERD (HR between 0.47 and 1.20) and VEGF inhibitors (HR between 0.45 and 1.67) showed significant benefit in PFS in some studies.
- With the exception of one study, no significant PFS improvement was seen with EGFR TKIs and all IGFR inhibitor studies failed to show a benefit.
- Phase 2 data from a study with an HDAC inhibitor and another with a BCL2 inhibitor showed a trend toward benefit (HR 0.73 [95% CI 0.50, 1.07]; HR 0.73 [95% CI 0.49, 1.09], respectively), but this needs to be confirmed in larger ongoing phase III studies.

### Overall survival



- None of the studies included in this review were powered for OS; results were reported for 16 of the 32 studies.
- No significant improvements in OS were reported with SERDs (HR between 0.24 and 1.34) and VEGF inhibitors (HR between 0.58 and 1.32)
- Of the 3 mTOR inhibitor studies with OS results, 1 showed a significant OS advantage (HR 0.45; 95% CI 0.24–0.81) for the combination of an mTOR inhibitor with tamoxifen.
- The results of the phase 2 HDAC study look promising, but need to be confirmed in larger studies.

#### Clinical benefit rate

- relative risk of clinical benefit was not improved in any studies regardless of the class of experimental agent

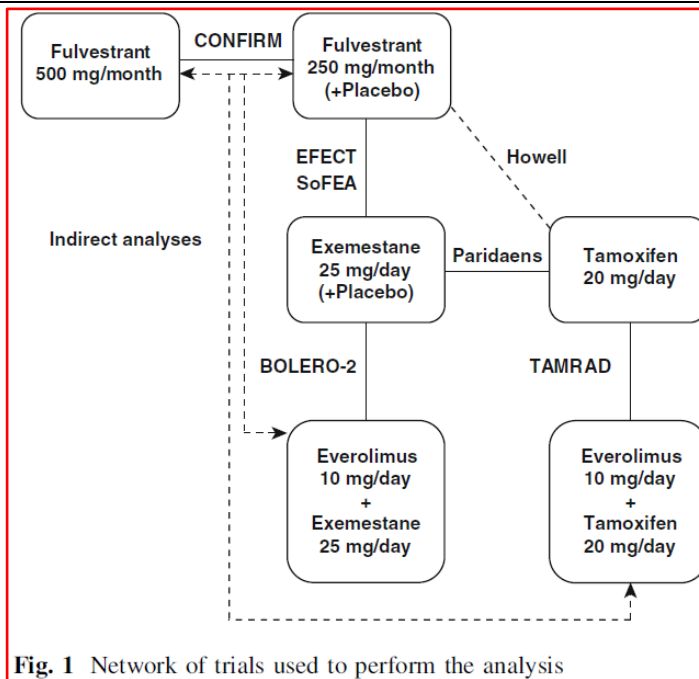
#### Safety

- Of the 32 studies included in the review, 28 reported toxicity data.
- Where more than 1 study reported discontinuation rates, they were generally highest with VEGF inhibitors (between 20.5% and 39%), with the LEA study reporting an unexpectedly high rate of toxicity-related deaths (4.2%; n = 8) with the combination of a VEGF inhibitor with endocrine therapy compared to no deaths with endocrine therapy alone, prompting the authors to suggest a possible toxicity interaction between these agents EGFR TKIs (12–20%), mTOR inhibitors (7.5–29%) and SERDs (2–27%) also reported higher discontinuation rates than those seen with AIs (0–6%) and IGF-1R inhibitors (1–12.8%).
- Stomatitis and hyperglycemia were commonly reported with mTOR inhibitors; pain and fatigue with SERDs; hypertension, diarrhea, proteinuria and dyspnea with VEGF inhibitors; stomatitis and neutropenia with IGFR inhibitors; neutropenia, leukopenia and anemia with CDK4/6 inhibitors; and hyperglycemia, rash and abnormal blood chemistry levels with Pi3K inhibitors.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>In addition, a study of an IGFR inhibitor in combination with an mTOR inhibitor and an AI was stopped early due to high rates of stomatitis with an overall rate of 68% (22/33 patients) and grade 3 stomatitis in 11 (35%) patients. Dose reduction of the mTOR inhibitor improved rates of grade 3 stomatitis but rates remained high for grade 1 and 2 stomatitis.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Limitations: The studies included in this review were too heterogeneous to allow for meta-analysis. While we excluded studies of patients with HER2 positive metastatic breast cancer from this review, a small number of patients (5%) were included in the studies we reviewed. We attempted to separate studies according to whether the patient populations were endocrine resistant or sensitive; however, it was unclear in most publications whether all or some patients had received prior endocrine therapy.</p> <p>Conclusion: PFS benefit has been shown with the addition of a SERD or novel agents targeting CDK4/6, mTOR and Pi3K pathways. If early results can be confirmed by phase 3 studies, the benefits of new combination therapy may lead to significant changes to the way we treat these patients. Phase 3 studies with CDK4/6 inhibitors, Pi3K inhibitors and HDAC inhibitors are currently ongoing.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht alle im Review adressierten Wirkstoffe haben eine Zulassung im AWG</li> <li>Funding and Conflict of Interests reported</li> <li>Risk of bias –Bewertung nur als Zusammenfassung dargestellt, Verknüpfung der Ergebnisse der Einzelstudien mit dem individuellen Verzerrungsrisiko nicht mgl.</li> </ul>
<p><b>Bachelot, T et al., 2014 [1].</b></p> <p>Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 1 / 2)</p> <p>This network analysis was conducted to compare the efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant in patients with advanced breast cancer who are eligible for further endocrine therapies.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with advanced breast cancer who are eligible for further endocrine therapies</p> <p><b>Intervention:</b> Everolimus plus Exemestane</p> <p><b>Komparator:</b> Fulvestrant</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS und TTP</p> <p><b>Recherche</b> in 2012 in Cochrane Library (CDSR, DARE, and HTA, 2010–2012), EMBASE, and MEDLINE</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7/k.A.</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> assessment for quality based on seven items (appropriate randomization; adequate concealment of treatment allocation; groups</p>



<p>after endocrine therapy: a network meta-analysis</p>	<p>similar at the onset of the study in terms of prognostic factors, care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation; unexpected imbalances in dropouts between groups; evidence to suggest that more outcomes were measured than reported; intent-to-treat analysis; and appropriate methods used to account for missing data)</p>
<p>Vgl. Qiao L et al., 2014 [33].</p>	<p>3. Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 studies identified that could be used in a network analysis</li> <li>• 6 used to form the basis of a network analysis, the seventh used as an alternative for an additional sensitivity analysis</li> </ul> <p>BOLERO 2 (doppelblind)</p> <p>4. Baselga J, et al. (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. <i>N Engl J Med</i> 366(6):520–529.</p> <p>7. Piccart M, et al. (2012) Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: a phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer. Presented at CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 4–8 December 2012. Poster P6-04-02</p> <p>CONFIRM (doppelblind)</p> <p>9. Di Leo A, et al. (2010) Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> 28(30):4594–4600.</p> <p>EFFECT (doppelblind)</p> <p>8. Chia S, et al. (2008) Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFFECT. <i>J Clin Oncol</i> 26(10):1664–1670.</p> <p>Parideans et al. (offen)</p> <p>15. Paridaens RJ, et al. (2008) Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as <u>first-line hormonal treatment</u> of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. <i>J Clin Oncol</i> 26(30): 4883–4890.</p> <p>SoFEA (doppelblind)</p> <p>Johnston SR, et al. (2013) Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. <i>Lancet Oncol</i> 14(10):989–998.</p> <p>18. Fulvestrant with or without anastrozole or exemestane alone in treating postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer (2013).  <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00253422?term=sofea&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00253422?term=sofea&amp;rank=1</a>. Accessed 25 Oct 2013</p> <p>TAMRAD (doppelblind)</p> <p>19. Bachelot T, et al. (2012) Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECOstudy. <i>J Clin Oncol</i> 30(22):2718–2724.</p> <p>Howell et al. (doppelblind)</p> <p>14. Howell A, et al. (2004) Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. <i>J Clin Oncol</i> 22(9):1605–1613. – Fulvestrantdosierung 250mg/Monat nicht zulassungskonform</p>



**Fig. 1** Network of trials used to perform the analysis

In the primary analysis, the results suggest that everolimus plus exemestane is more efficacious for PFS/TTP than both fulvestrant 250 (HR = 0.47; 95 % CrI 0.38–0.58) and 500 mg (HR = 0.59; 95 % CrI 0.45–0.77)

*Prior aromatase inhibitor therapy*

- based on local assessment of PFS from BOLERO-2
- everolimus plus exemestane more efficacious for PFS/TTP than fulvestrant 250 and 500 mg (HR = 0.47; 95 % CrI 0.38–0.58 and HR = 0.55; 95 % CrI 0.40–0.76, respectively)
- centrally reviewed PFS data of BOLERO-2 did not substantially change the results: everolimus plus exemestane remained more efficacious for PFS/TTP than fulvestrant 250 and 500 mg

4. Fazit der Autoren

These results suggest that everolimus plus exemestane may be more efficacious than fulvestrant in patients with advanced breast cancer who progress on or after adjuvant or first-line therapy with a nonsteroidal aromatase inhibitor.

5. *Kommentare zum Review*

- Research was funded by Novartis Pharmaceuticals Corporation (pU für Everolimus); Conflict of interests:
  - TB and GJ: Advisor for Novartis Pharmaceuticals Corporation, received research support and speaker honoraria from Novartis.
  - RMcC, SD, JG, DV KF: Received research support from Novartis Pharmaceuticals Corporation.
  - JZ: Employee of Novartis Pharmaceuticals Corporation.
- Suche und Auswahl der Literatur nicht vollständig transparent, Ergebnis der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien liegt nicht vor
- Empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg; Everolimus nur in

	<p>Kombination mit Exemestan zugelassen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkte PFS/TTP nicht per se patientenrelevant</li> <li>• Siehe auch: System. Review zu Everolimus der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013: The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit to the combination of everolimus and exemestane in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive , HER 2 negative, metastatic breast cancer who have previously been exposed to a non-steroidal aromatase inhibitor (e.g anastrozole, letrozole) and who have a good performance status (0-2. This recommendation is based on a planned interim analysis of a single phase III randomized placebo-controlled international study (BOLERO-2). While there was a statistically and clinically significant improvement in progression free survival (the primary endpoint of this study), the data are too immature to report on overall survival. The clinical panel acknowledges this recommendation is based on statistical and clinical benefit of PFS and delay in deterioration of QOL. There was however more toxicity associated with the combination of everolimus and exemestane although this did not appear to have a negative impact on quality of life as measured in this study. Patients receiving this therapy should be monitored closely by a health care team familiar with the toxicity profile these agents.</li> </ul>
<p><b>Cope S et al., 2013 [5].</b> Progression-Free Survival with Fulvestrant 500mg and Alternative Endocrine Therapies as Second-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis with Parametric Survival Models</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 2) To estimate the expected PFS for fulvestrant 500 mg versus alternative hormonal therapies for postmenopausal women with advanced breast cancer who relapsed previously by means of a network meta-analysis of currently available randomized controlled trials using alternative underlying survival functions.</p> <hr/> <p>2. Methodik <b>Population:</b> Postmenopausal ER+ advanced breast cancer (stage III or IV) who relapsed on prior endocrine therapy. <b>Intervention/Komparator:</b> fulvestrant 500 mg, letrozole, anastrozole, exemestane, and megestrol acetate vs. Placebo or one of the regimens (Hinweis: Comparisons of the same intervention with different background treatments were excluded) <b>Recherche:</b> in January 2010 <b>Endpunkte:</b> PFS, TTP <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11 RCTs <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Instrument nicht genannt</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 RCTs with fulvestrant 500mg (n=3), fulvestrant 250mg (n=5), fulvestrant 250mg loading dose (n=3), anastrozole 1mg (n=3), megestrol acetate (n=4), letrozole 2.5mg (n=3), letrozole 0.5mg (n=3), and exemestane (n=2)</li> <li>• studies were of high quality, although some potential limitations were identified in terms of blinding for 3 studies, most studies phase III, some phase II studies also included (siehe auch "Table 1" im Anhang)</li> <li>• generalizability of results may be limited to North America and Europe</li> </ul>

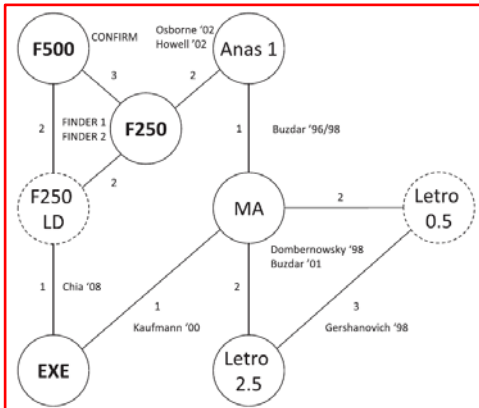


Fig. 2 – Network of randomized controlled trials. ANAS1, anastrozole 1 mg; EXE, exemestane 1 mg; F250, fulvestrant 250 mg; F250LD, fulvestrant 250 mg loading dose; F500, fulvestrant 500 mg; LETRO 0.5, letrozole 0.5 mg; LETRO2.5, letrozole 2.5 mg; MA, megestrol acetate 160 mg OD or 40 mg QID; OD, once daily; QID, four times daily. \*Data for F250 LD and Letro 0.5 were included in the current network meta-analysis, but results are not presented for these treatments as they do not reflect approved doses.

The log-normal distribution provided the best fit, suggesting that the proportional hazard assumption was not valid. Based on the difference in expected PFS, it was found that fulvestrant 500mg is more efficacious than fulvestrant 250mg, megestrol acetate, and anastrozole (-5.73 months; 95% CrI:-10.67,-1.67).

Expected PFS for fulvestrant 500mg ranged from 10.87 (95% CrI 9.21, 13.07) to 17.02 (95% CrI 13.33, 22.02) months for the Weibull versus log-logistic distribution.

#### 4. Fazit der Autoren

Fulvestrant 500 mg is expected to be more efficacious than fulvestrant 250 mg, megestrol acetate, and anastrozole 1 mg and at least as efficacious as exemestane and letrozole 2.5 mg in terms of PFS among postmenopausal women with advanced breast cancer after failure on endocrine therapy. The findings were not sensitive to the distribution, although the expected PFS varied substantially, emphasizing the importance of performing sensitivity analyses.

#### 5. Kommentare zum Review

- The research conducted in this analysis was commissioned by AstraZeneca. The MAPI Consultancy authors received compensation fees for services in relation to conducting the research and preparing the article. Source of financial support: This study was funded by Astra- Zeneca (Macclesfield, UK) (pU für Fulvestrant)
- study documents for fulvestrant were made available by AstraZeneca
- Empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg
- Megestrolacetat in der palliativen Therapiesituation zugelassen
- Alle eingeschlossenen Studien untersuchten Therapiearme mit Dosierungen und/oder Wirkstoffen außerhalb der Zulassung.
- Endpunkte PFS/TTP nicht per se patientenrelevant

Lin WZ et al.,  
2017 [22].  
Fulvestrant

1. Fragestellung (AWG 2)  
to evaluate the efficacy and toxicity of adding targeted agents to fulvestrant (combination therapy) compared with fulvestrant alone in metastatic breast cancer

<p>plus targeted agents versus fulvestrant alone for treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer progressed on previous endocrine therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>patients progressed on previous endocrine treatment.</p>																																																					
	<p>2. Methodik  <b>Population:</b> metastatic breast cancer patients progressed on previous endocrine treatment.  <b>Intervention:</b> targeted therapy plus fulvestrant  <b>Komparator:</b> fulvestrant plus placebo  <b>Endpunkte:</b> partial response (PR), complete response (CR), and stable disease (SD), PFS, toxicity  <b>Recherche:</b> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials: between 2000- June 2016  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 8 trials  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jaded scale</p>																																																					
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <p><b>Table 2</b> Characteristics of studies in the meta-analysis</p> <table border="1" data-bbox="395 824 1230 1211"> <thead> <tr> <th>Author year</th> <th>Targeted agent</th> <th>Pathway inhibited</th> <th>HER2 expression</th> <th>Postmenopausal status (%)</th> <th>Prior endocrine therapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hyams DM21 2013</td> <td>Cediranib</td> <td>VEGF</td> <td>-/+</td> <td>100</td> <td>Tam/AIs</td> </tr> <tr> <td>Robertson JFR22 2013</td> <td>Ganitumab</td> <td>IGF</td> <td>-/+ (7%)</td> <td>100</td> <td>Tam/AIs</td> </tr> <tr> <td>Burstein HJ23 2014</td> <td>Lapatinib</td> <td>EGFR</td> <td>-/+ (16%)</td> <td>100</td> <td>AIs</td> </tr> <tr> <td>Clemons MJ24 2014</td> <td>Vandetanib</td> <td>VEGF</td> <td>-/+ (5%)</td> <td>100</td> <td>Tam/AIs</td> </tr> <tr> <td>Zaman K25 2015</td> <td>Selumetinib</td> <td>MAPK</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>AIs</td> </tr> <tr> <td>Baselga J20 2015</td> <td>Buparlisib</td> <td>PI3K-mTOR</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>AIs</td> </tr> <tr> <td>Cristofanilli M26 2016</td> <td>Palbociclib</td> <td>CDK4/CDK6</td> <td>-</td> <td>80</td> <td>Tam/AIs</td> </tr> <tr> <td>Krop IE27 2016</td> <td>Picitilisib</td> <td>PI3K-mTOR</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>AIs</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nur Palbociclib im AWG zugelassen → 1 Studie: Cristofanilli (PALOMA-3)</p> <p>The quality was high in all studies (Jadad score &gt;=3).</p> <p><i>Results of PALOMA-3 (Palbociclib + Fulvestrant vs Fulvestrant)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS HR 0.46 [95%CI 0.36; 0.59]</li> <li>• ORR: RR 2.21 [95% CI 1.30; 3.75]</li> <li>• Disease control rate: RR 1.68 [95% CI 1,38; 2.05]</li> <li>• Grade 3 or higher toxicity: RR 3.84 [95% CI 2.77; 5.33]</li> </ul>	Author year	Targeted agent	Pathway inhibited	HER2 expression	Postmenopausal status (%)	Prior endocrine therapy	Hyams DM21 2013	Cediranib	VEGF	-/+	100	Tam/AIs	Robertson JFR22 2013	Ganitumab	IGF	-/+ (7%)	100	Tam/AIs	Burstein HJ23 2014	Lapatinib	EGFR	-/+ (16%)	100	AIs	Clemons MJ24 2014	Vandetanib	VEGF	-/+ (5%)	100	Tam/AIs	Zaman K25 2015	Selumetinib	MAPK	-	100	AIs	Baselga J20 2015	Buparlisib	PI3K-mTOR	-	100	AIs	Cristofanilli M26 2016	Palbociclib	CDK4/CDK6	-	80	Tam/AIs	Krop IE27 2016	Picitilisib	PI3K-mTOR	-	100
Author year	Targeted agent	Pathway inhibited	HER2 expression	Postmenopausal status (%)	Prior endocrine therapy																																																	
Hyams DM21 2013	Cediranib	VEGF	-/+	100	Tam/AIs																																																	
Robertson JFR22 2013	Ganitumab	IGF	-/+ (7%)	100	Tam/AIs																																																	
Burstein HJ23 2014	Lapatinib	EGFR	-/+ (16%)	100	AIs																																																	
Clemons MJ24 2014	Vandetanib	VEGF	-/+ (5%)	100	Tam/AIs																																																	
Zaman K25 2015	Selumetinib	MAPK	-	100	AIs																																																	
Baselga J20 2015	Buparlisib	PI3K-mTOR	-	100	AIs																																																	
Cristofanilli M26 2016	Palbociclib	CDK4/CDK6	-	80	Tam/AIs																																																	
Krop IE27 2016	Picitilisib	PI3K-mTOR	-	100	AIs																																																	
<p><b>Xu L et al., 2016 [37].</b> A meta-</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 3)</p> <p>A meta-analysis of Phase III randomized clinical trials (RCTs) comparing the efficacy and toxicity of combination therapy with single-agent therapy in those MBC</p>																																																					

analysis of combination therapy versus single-agent therapy in anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: results from nine randomized Phase III trials	patients who had been heavily pretreated with anthracyclines and taxanes.																																																																																																																																												
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> adults with MBC pretreated with an anthracycline and/or a taxane as adjuvant or palliative treatment</p> <p><b>Intervention:</b> combination therapy</p> <p><b>Komparator:</b> single agent</p> <p><b>Endpunkte:</b> efficacy and toxicity</p> <p><b>Recherche:</b> in PubMed, EMBASE, and Cochrane library until 01/08/2015; search for ongoing trials (ClinicalTrials.gov); screening of references lists, conference proceedings</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 9 trials (n= 4641)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad scale</p>																																																																																																																																												
Vgl. auch Qi et al., 2013 [32]; Zhang et al., 2016 [38]:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ergebnisse</li> </ul> <p><i>Study characteristics</i></p> <p>Table 1 Characteristics of nine trials eligible for meta-analysis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Author</th> <th>Martin et al<sup>11</sup></th> <th>Sparano et al<sup>12</sup></th> <th>Pallis et al<sup>13</sup></th> <th>Crown et al<sup>15</sup></th> <th>Miller et al<sup>16</sup></th> <th>Thomas et al<sup>18</sup></th> <th>O'Shaughnessy et al<sup>17</sup></th> <th>Bonneterre et al<sup>19</sup></th> <th>Albain et al<sup>20</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Year</td> <td>2007</td> <td>2010</td> <td>2012</td> <td>2013</td> <td>2005</td> <td>2007</td> <td>2002</td> <td>2002</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td>Country</td> <td>Spain</td> <td>USA</td> <td>Greece</td> <td>Ireland</td> <td>USA</td> <td>USA</td> <td>USA</td> <td>France</td> <td>USA</td> </tr> <tr> <td>Patients (n)</td> <td>252</td> <td>1,221</td> <td>148</td> <td>442</td> <td>462</td> <td>752</td> <td>511</td> <td>176</td> <td>529</td> </tr> <tr> <td>Age, years, median (range)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Combination</td> <td>59 (28–82)</td> <td>53 (23–78)</td> <td>60 (32–82)</td> <td>52 (27–79)</td> <td>51 (29–78)</td> <td>53 (25–76)</td> <td>52 (26–79)</td> <td>Not reported</td> <td>53 (26–83)</td> </tr> <tr> <td>Single agent</td> <td>57 (35–80)</td> <td>53 (24–81)</td> <td>60 (34–82)</td> <td>54 (31–77)</td> <td>52 (30–77)</td> <td>52 (25–79)</td> <td>51 (25–75)</td> <td>Not reported</td> <td>53 (27–75)</td> </tr> <tr> <td>Regimens</td> <td>GEM + NVB/NVB</td> <td>IXA + CAP/CAP</td> <td>NVB + GEM/CAP</td> <td>Sunitinib + GEM/CAP</td> <td>Bevacizumab + CAP/CAP</td> <td>Ixabepilone + CAP/CAP</td> <td>DOC + CAP/CAP</td> <td>5-FU + vinorelbine/DOC</td> <td>GEM + paditaxel</td> </tr> <tr> <td>Metastatic or recurrent (%)</td> <td>Metastatic (100)</td> <td>Metastatic (100)</td> <td>Metastatic (100)</td> <td>Metastatic (94), recurrent (6)</td> <td>Metastatic (100)</td> <td>Metastatic (100)</td> <td>Metastatic (97), recurrent (3)</td> <td>Metastatic (100)</td> <td>Metastatic (97), recurrent (3)</td> </tr> <tr> <td>Jadid score</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Line of therapy</td> <td>First to third line</td> <td>Any line</td> <td>≥2nd line</td> <td>Not reported</td> <td>Any line</td> <td>Any line</td> <td>First to third line</td> <td>Not reported</td> <td>Not reported</td> </tr> <tr> <td>HER-2 positive (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Combination</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>14.9</td> <td>13</td> <td>26.3</td> <td>16</td> <td>Not reported</td> <td>Not reported</td> <td>Not reported</td> </tr> <tr> <td>Single agent</td> <td>15</td> <td>16</td> <td>12.2</td> <td>11</td> <td>20.4</td> <td>14</td> <td>Not reported</td> <td>Not reported</td> <td>Not reported</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: GEM: gemcitabine; NVB, vinorelbine; IXA, ixabepilone; CAP, capecitabine; DOC, docetaxel; 5-FU, 5-fluorouracil.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7 trials with combination chemotherapy vs. single-agent therapy; 2 trials with chemotherapy plus targeted therapy (sunitinib or bevacizumab) vs. single-agent therapy.</li> <li>Line of therapy: mixed (→ tab 1)</li> <li>Hinweis: 3 Studien mit nicht im AWG zugelassenen Arzneimitteln (Sparano et al., Thomas et al., Crown et al.)</li> </ul> <p><i>Results</i></p> <p>OS (→ figure)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Overall:</u> Superiority of combination therapy (HR 0.90 [95% CI 0.84; 0.96])</li> <li><u>two chemotherapy agents combination vs single-agent therapy:</u> HR 0.87 [94% CI 0.81; 0.94]</li> <li><u>targeted drug plus chemotherapy vs single drug:</u> HR =1.08 [95% CI 0.89–1.31] → n.s</li> </ul>	Author	Martin et al <sup>11</sup>	Sparano et al <sup>12</sup>	Pallis et al <sup>13</sup>	Crown et al <sup>15</sup>	Miller et al <sup>16</sup>	Thomas et al <sup>18</sup>	O'Shaughnessy et al <sup>17</sup>	Bonneterre et al <sup>19</sup>	Albain et al <sup>20</sup>	Year	2007	2010	2012	2013	2005	2007	2002	2002	2008	Country	Spain	USA	Greece	Ireland	USA	USA	USA	France	USA	Patients (n)	252	1,221	148	442	462	752	511	176	529	Age, years, median (range)										Combination	59 (28–82)	53 (23–78)	60 (32–82)	52 (27–79)	51 (29–78)	53 (25–76)	52 (26–79)	Not reported	53 (26–83)	Single agent	57 (35–80)	53 (24–81)	60 (34–82)	54 (31–77)	52 (30–77)	52 (25–79)	51 (25–75)	Not reported	53 (27–75)	Regimens	GEM + NVB/NVB	IXA + CAP/CAP	NVB + GEM/CAP	Sunitinib + GEM/CAP	Bevacizumab + CAP/CAP	Ixabepilone + CAP/CAP	DOC + CAP/CAP	5-FU + vinorelbine/DOC	GEM + paditaxel	Metastatic or recurrent (%)	Metastatic (100)	Metastatic (100)	Metastatic (100)	Metastatic (94), recurrent (6)	Metastatic (100)	Metastatic (100)	Metastatic (97), recurrent (3)	Metastatic (100)	Metastatic (97), recurrent (3)	Jadid score	3	3	3	3	3	3	3	3	3	Line of therapy	First to third line	Any line	≥2nd line	Not reported	Any line	Any line	First to third line	Not reported	Not reported	HER-2 positive (%)										Combination	15	14	14.9	13	26.3	16	Not reported	Not reported	Not reported	Single agent	15	16	12.2	11	20.4	14	Not reported	Not reported	Not reported
Author	Martin et al <sup>11</sup>	Sparano et al <sup>12</sup>	Pallis et al <sup>13</sup>	Crown et al <sup>15</sup>	Miller et al <sup>16</sup>	Thomas et al <sup>18</sup>	O'Shaughnessy et al <sup>17</sup>	Bonneterre et al <sup>19</sup>	Albain et al <sup>20</sup>																																																																																																																																				
Year	2007	2010	2012	2013	2005	2007	2002	2002	2008																																																																																																																																				
Country	Spain	USA	Greece	Ireland	USA	USA	USA	France	USA																																																																																																																																				
Patients (n)	252	1,221	148	442	462	752	511	176	529																																																																																																																																				
Age, years, median (range)																																																																																																																																													
Combination	59 (28–82)	53 (23–78)	60 (32–82)	52 (27–79)	51 (29–78)	53 (25–76)	52 (26–79)	Not reported	53 (26–83)																																																																																																																																				
Single agent	57 (35–80)	53 (24–81)	60 (34–82)	54 (31–77)	52 (30–77)	52 (25–79)	51 (25–75)	Not reported	53 (27–75)																																																																																																																																				
Regimens	GEM + NVB/NVB	IXA + CAP/CAP	NVB + GEM/CAP	Sunitinib + GEM/CAP	Bevacizumab + CAP/CAP	Ixabepilone + CAP/CAP	DOC + CAP/CAP	5-FU + vinorelbine/DOC	GEM + paditaxel																																																																																																																																				
Metastatic or recurrent (%)	Metastatic (100)	Metastatic (100)	Metastatic (100)	Metastatic (94), recurrent (6)	Metastatic (100)	Metastatic (100)	Metastatic (97), recurrent (3)	Metastatic (100)	Metastatic (97), recurrent (3)																																																																																																																																				
Jadid score	3	3	3	3	3	3	3	3	3																																																																																																																																				
Line of therapy	First to third line	Any line	≥2nd line	Not reported	Any line	Any line	First to third line	Not reported	Not reported																																																																																																																																				
HER-2 positive (%)																																																																																																																																													
Combination	15	14	14.9	13	26.3	16	Not reported	Not reported	Not reported																																																																																																																																				
Single agent	15	16	12.2	11	20.4	14	Not reported	Not reported	Not reported																																																																																																																																				

Study ID	HR (95% CI)	% weight
<b>1</b>		
O'Shaughnessy et al <sup>27</sup>	0.77 (0.63, 0.95)	12.21
Bonnetterre et al <sup>25</sup>	0.90 (0.67, 1.21)	5.63
Martin et al <sup>11</sup>	1.04 (0.78, 1.39)	5.89
Thomas et al <sup>28</sup>	0.90 (0.77, 1.05)	20.43
Albain et al <sup>29</sup>	0.82 (0.67, 1.00)	12.25
Sparano et al <sup>7</sup>	0.85 (0.75, 0.98)	27.47
Pallis et al <sup>12</sup>	1.23 (0.79, 1.92)	2.49
Subtotal ( $I^2=0.0\%$ , $P=0.450$ )	0.87 (0.81, 0.94)	86.37
<b>2</b>		
Miller et al <sup>26</sup>	1.18 (0.90, 1.54)	6.81
Crown et al <sup>15</sup>	0.99 (0.76, 1.30)	6.82
Subtotal ( $I^2=0.0\%$ , $P=0.365$ )	1.08 (0.89, 1.31)	13.63
Heterogeneity between groups: $P=0.038$		
Overall ( $I^2=26.7\%$ , $P=0.207$ )	0.90 (0.84, 0.96)	100

**PFS**

- two chemotherapy agents combination v single-agent therapy: HR 0.77 [94% CI 0.70; 084]
- targeted drug plus chemotherapy vs single drug: HR =0.85 [95% CI 0.74–0.97]

**Safety**

- Concerning the grade 3 or 4 hematological toxicities, leukopenia, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, and febrile leukopenia were more frequent in the doublet agents group
- doublet agents produced significantly increased gastrointestinal toxicities including nausea, stomatitis, and pharyngitis than did single agent, whereas the incidence of diarrhea and anorexia in the doublet agents did not differ from the single agent

**3. Fazit der Autoren**

When compared with single-agent therapy, doublet agents should be considered a treatment option because of the superior efficacy and the manageable safety profile for the prior anthracycline- and taxane-treated MBC patients.

**4. Kommentare zum Review**

- Quality assessment of included studies: results not reported
- 3 von 9 Studien mit nicht im AWG zugelassenen Arzneimitteln
- funding from National Natural Science Foundation of China
- Syst. Reviews mit ähnlichen Fragestellungen erzielen vergleichbare Schlussfolgerungen:

**Zhang et al. 2016 [38]:** „Currently available clinical evidence for MBC patients pretreated with anthracyclines and taxanes indicates that doublet chemotherapy may be a more efficient regimen for MBC patients in terms of ORR and PFS, but with more frequencies of grade 3 and 4 myelosuppression toxicities compared with a single agent. The addition of a targeted agent to chemotherapy significantly improve ORR, but not PFS

	<p>or OS. However, data about targeted agent containing regimens in this setting is too immature to come to an exact conclusion, and more RCTs are needed to appraise the therapeutic effect of specific targeted agent containing doublet therapy for MBC patients in this setting.”</p> <p><b>Qi et al. 2013 [32]</b> : “In conclusion, our meta-analysis showed that doublet agents offered a significant improvement in PFS and ORR in patients with MBC pre-treated with an anthracycline and a taxane but did not benefit OS, but they also produced more toxicity. Due to the highly heterogeneous nature of this disease and limitations of the study, we were still unable to clearly set the role of combination therapy in the treatment of MBC pre-treated with an anthracycline and a taxane with available data from randomised clinical trial; more high-quality RCTs were needed to investigate the issue.”</p>
<p><b>Puglisi F et al., 2016 [30].</b></p> <p>Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 3)</p> <p>To assess single-agent therapy for HER2-negative MBC second-line treatment</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> HER2-negative advanced or metastatic breast cancer who had received one prior line of chemotherapy treatment in the advanced or metastatic setting.</p> <p><b>Intervention:</b> single-agent chemotherapy as a second-line treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• taxanes (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel),</li> <li>• vinca alkaloids (vinorelbine, vinblastine, vincristine),</li> <li>• platinum-based treatments (cisplatin, carboplatin),</li> <li>• anthracyclines (doxorubicin, pegylated liposomal doxorubicin [PLD], epirubicin)</li> <li>• and other monotherapy (capecitabine, gemcitabine, eribulin, melphelan or cyclophosphamide)</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> any comparator</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, PFS; TTP; QoL, toxicity outcomes</p> <p><b>Recherche:</b> in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library up to 10/ 2013; update search in Pubmed 10/2013-11/2014</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 53 RCT of which <b>14</b> reported data specifically for second- and/or later-line treatment within the metastatic setting.</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Quality appraisal of the elements of selection, attrition, detection, and performance bias was performed in accordance with the NICE Guidelines Manual 2009</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study and patient level characteristics of trials enrolling second- and/or later-line patients (n = 14)</i></p>



- 5 trials reported data for a purely second-line patient population,
- 3 trials reported data from mixed-line treatment but provided results for the second-line subgroup separately,
- 3 trials had unclear second-line status (i.e. it was unclear whether the previous therapy had been given in the adjuvant or metastatic setting),
- 2 trials reported data from second- or later-line patients,
- 1 trial reported data from a second- or later-line subgroup separately.

Further 39 RCTs as first- or later-line (mixed) patients (no focus in this review)

Risk of bias (13 were full papers + could be assessed for quality):

- 7 reported efficacy data on an intention-to-treat basis
- randomisation was carried out appropriately in 5 but concealment of treatment allocation was unclear in most trials.
- 1 trial was double blinded and almost all trials did not have blinded outcome assessors.
- In terms of the distribution of patient characteristics between treatment groups, slight imbalances in potential prognostic factors were noted in 6 trials
- Few trials reported confidence intervals around point estimates
- only 3 confirmed HER2-negative status at enrolment; No trial assessed or commented on discordant HER2 status between the primary tumour and metastases.

## Results

### Overall Survival (12 studies)

**Table 3**  
Overall survival in second- and/or later-line setting.

Line of therapy within metastatic setting	First author, year	Treatment arms	N	Median OS, months (95% CIs)	HR (95% CIs), p-value	
2nd line	Gasparini, 1991	Epirubicin	22	12	-	
		Doxorubicin	21	11		
	Dieras, 1995	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , q3w	41	12.7		p = 0.15
		Mitomycin	40	8.4		
	Venturino, 2000	Vinorelbine	33	9.5		-
		Leucovorin then 5-fluorouracil	33	9		
	Papadimitriou, 2009	Mitoxantrone + leucovorin then 5-fluorouracil	33	9		p = 0.41
DTX weekly		34	28 (15.7, 40.3)			
Von Minckwitz, 2014/TANIA	DTX + gemcitabine	41	14 (3, 25)	NR: OS data immature, data to be reported in future publication		
	Bevacizumab + chemotherapy	247				
	Single-agent chemotherapy (investigator's choice)	247				
2nd line (subgroup)	Nielsen, 1990	Epirubicin	42	12	-	
		Epirubicin + vindesine	33	12		
	Joensuu, 1998	Epirubicin then mitomycin	74	10		Non-significant
		CEF then mitomycin + vinblastine	88	8		
Norris, 2000	Doxorubicin + vinorelbine	NR	9.4	-		
	Doxorubicin	NR	11.3			
Unclear if 2nd line	Baselga, 2012	CAPE + sorafenib	65	19	1.08 (0.65, 1.78)	
		CAPE + placebo	51	23.4		
	Sato, 2012	DTX 60 q3w + CAPE	82	NR, OS data immature		
		Sequential DTX 70 q3w until progression, then CAPE	81			
2nd line or later	Keller, 2004	Pegylated liposomal doxorubicin	150	10.4	1.07 (0.79, 1.45), p = 0.57	
		Control: vinorelbine OR mitomycin C + vinblastine	151	9		
	Palmieri, 2012	DTX q3w	16	7.8 (4.8, 11) <sup>††</sup>		p = 0.388
		Vinorelbine	18	4.9 (3.9, 5.8) <sup>††</sup>		
2nd line or later (subgroup)	Gradishar, 2005	ABI-007 (nab-paclitaxel)	131	13.0 <sup>††</sup>	0.73, p = 0.024	
		Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , 3 weekly	136	10.7 <sup>††</sup>		

Abbreviations: CAPE, capecitabine; CEF, cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil; CI, confidence interval; DTX, docetaxel; HR, hazard ratio; NR, not reported; OS overall survival; q3w, three-weekly.

N.B. OS data not reported in Ahmad 2013.

<sup>††</sup> Calculated (converted from weeks to months).

- Median overall survival (OS) in most trials was 8–13 months.
- Only 1 trial reported a sign. difference between interventions in the 2<sup>nd</sup>-line metastatic setting: nab-paclitaxel (n = 131) conferred a statistically significant OS advantage vs. three-weekly paclitaxel (n = 136) (median OS

13.0 vs. 10.7 months, respectively; HR 0.73, p = 0.024)

PFS (4 studies)

- 3 trials demonstrated significantly longer PFS:
  - capecitabine + sorafenib (6.4 months) vs. capecitabine (4.1 months), HR 0.58 (95% CI: 0.41,0.81), p = 0.001;
  - capecitabine + low dose DTX (10.5 months) vs. DTX monotherapy before having sequential capecitabine (9.8 months), HR 0.62 (95% CI: 0.40, 0.97), p = 0.0342;
  - bevacizumab + chemotherapy (6.3 months, 95% CI: 5.4, 7.2) vs. single-agent treatment of physician's choice (TPC) (approx. 60% capecitabine) (4.2 months, 95% CI: 3.9, 4.7), HR 0.75 (95% CI: 0.61, 0.93), p = 0.0068
- pegylated liposomal doxorubicin showed no benefit over control therapy of either vinorelbine or mitomycinC + vinblastine (PFS 2.9 and 2.5 months, respectively; HR 1.26 (95% CI: 0.98, 1.62); p = 0.11

Time to Progression (7 studies)

- 3 trials showed a significantly longer TTP:
  - 3-weekly paclitaxel showed benefit over mitomycin (median TTP 3.5 vs. 1.6 months, respectively; p = 0.026)
  - capecitabine + sorafenib was superior to capecitabine alone (median TTP 6.8 vs. 4.1 months, respectively; HR 0.56 [95% CI: 0.39, 0.8]; p = 0.001)
  - nab-paclitaxel was associated with significantly greater TTP vs. standard paclitaxel q3w (median TTP 4.8 vs. 3.7 months, respectively; HR 0.73; p = 0.02)
  - No benefit in terms of TTP was demonstrated for
    - doxorubicin + vinorelbine vs. doxorubicin monotherapy (TTP 4.3 vs. 5.3 months, respectively)
    - pegylated liposomal doxorubicin vs. vinorelbine or mitomycin C + vinblastine (p > 0.05)
    - 3-weekly docetaxel vs. vinorelbine (2.4 vs. 1.7 months, respectively; p = 0.82) or
    - epirubicin vs. epirubicin + vindesine (TTP 6 months in both treatment arms)

Grade ≥3 adverse events, discontinuation and safety summary

- Table 5 (Anhang)

4. Fazit der Autoren

There are few RCTs conducted specifically in the second-line HER2-negative MBC setting. Nab-paclitaxel was the only single agent that demonstrated a survival advantage at the second-line and beyond. Few treatment options provide clinical benefit without adversely influencing tolerability. Given that MBC is an incurable disease and that an equally important aim of treatment at this stage is to enhance QoL and enable patients to be at home with their families, it is vital that trial

	<p>investigators and clinicians set standards for the design and conduct of clinical trials with this aim in mind, with patients enrolled according to the treatment line received within the metastatic setting, with sufficient sample size to enable outcomes to be estimated with greater precision, with HER2-negative status and any discordant status established, a non-invasive method that has recently been tested in phase I and with PROs recorded. This would contribute to physicians being able to more reliably inform patients regarding the likely range of treatment outcomes, and thereby help patients reach the treatment decision that is right for them.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conflict of interest reported</li> </ul>
<p><b>Fang Y et al., 2015 [6].</b></p> <p>The efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of HER2-negative metastatic breast cancer: a meta-analysis based on published phase III trials</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 3)</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of Bev + standard chemotherapy for HER2-negative MBC</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> predominantly patients with HER2-negative MBC</p> <p><b>Intervention:</b> Bevacizumab + chemotherapy</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy alone</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS (primary endpoint); OS, toxicity</p> <p><b>Recherche:</b> Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane databases, EMBASE, MEDLINE, and ClinicalTrials.gov from the first available year until May 2014.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 RCT consisting of 3082 patients.</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> seven-point Jadad ranking system</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Trials (E2100, AVADO, and RIBBON-1) investigated Bev + chemotherapy as a first-line treatment for HER2-negative MBC,</li> <li>• 1 trial (RIBBON-2) evaluated it as a second-line treatment for HER2-negative MBC patients that had received one previous cytotoxic treatment:</li> </ul>

Table 1 Characteristics of the included four RCTs

	E2100	AVADO <sup>a</sup>	RIBBON-1 <sup>b</sup>	RIBBON-2
First author	Müller, K.	Miles, D. W.	Robert, N. J.	Brufsky, A. M.
Year	2007	2010	2011	2011
Treatment line	First	First	First	Second
Patients (treatment/control)	347/326	247/241	824/413	459/225
Treatment in experimental arm(s)	Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> d1,8,15,q4w; Bevacizumab 10 mg/kg q2w	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> d1, q3w; Bevacizumab 15 mg/kg d1 q3w	Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> bid, d1 to d14, q3w or taxane/anthracycline q3w; Bevacizumab 15 mg/kg q3w	Chemotherapy (capecitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, or vinorelbine); Bevacizumab 10 mg/kg q2w or 15 mg/kg q3w
Treatment in control arm(s)	Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> d1,8,15,q4w	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> d1,q3w; Placebo d1,q3w	Capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> bid d1 to d14, q3w or taxane/anthracycline q3w; placebo, q3w	Chemotherapy (capecitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, or vinorelbine); placebo, q2w or q3w
Primary end point	PFS	PFS	PFS	PFS
Secondary end point	OS, ORR, toxic effects, QoL	OS, BOR, DoR, time to treatment failure, safety	OS, 1-year survival rate, ORR, DoOR, safety	OS, ORR, DoOR, 1-year survival rate, safety,
PFS	11.8 vs 5.9 months (HR 0.60, CI 0.51 to 0.70)	10.0 vs 8.1 months (HR 0.77, CI 0.64 to 0.93)	8.6 vs 5.7 months (HR 0.68, CI 0.54 to 0.86) <sup>c</sup> ; 9.2 vs 8.0 months (HR 0.77, CI 0.60 to 0.99) <sup>d</sup>	7.2 vs 5.1 months (HR 0.78, CI 0.64 to 0.93)
OS	26.7 vs 25.2 months (HR 0.88, CI 0.74 to 1.05)	30.2 vs 31.9 months (HR 1.03, CI 0.70 to 1.33)	29.0 vs 21.2 months (HR 0.85, CI 0.63 to 1.14) <sup>c</sup> ; 25.2 vs 23.8 months (HR 1.03, CI 0.77 to 1.38) <sup>d</sup>	18.0 vs 16.4 months (HR 0.90, CI 0.71 to 1.14)

PFS progression-free survival, OS overall survival, ORR objective response rate, BOR best overall response, QoL quality of life, DoR duration of response, DoOR duration of objective response, HR hazard ratios, CI confidence interval

<sup>a</sup>The 7.5 mg/kg bevacizumab arm was excluded

<sup>b</sup>The population of capecitabine arm is 615 (treatment/control=409/206); The population of taxane/anthracycline arm is 622 (treatment/control=415/207)

<sup>c</sup>The capecitabine arm

<sup>d</sup>The taxane/anthracycline arm

**Qualität der Studien:** The Jadad scores of the RCTs were 4–7, which is indicative of a high-quality report

## Results

### Pooled results

(The docetaxel + Bev (7.5 mg/kg) arm of AVADO trial was excluded from the combined analysis because its dosage was not approved for MBC treatment. )

- Bev + standard chemotherapy improved PFS (HR 0.70, CI 0.64–0.77, P=0.000) but had no effect on OS (HR 0.92, CI 0.82–1.02, P=0.119).
- Bev + chemotherapy increased the incidence of febrile neutropenia (RR 1.45, CI 1.00 to 2.09, P=0.048), proteinuria (RR 11.68, CI 3.72–36.70, P=0.000), sensory neuropathy (RR 1.33, CI 1.05–1.70, P=0.020), and grade ≥3 hypertension (RR 13.94, CI 7.06–27.55, P=0.000).
- No differences in efficacy were observed between Bev + paclitaxel and Bev + capecitabine (Cape), but Bev + Cape increased the incidence of neutropenia.
- Bev + standard chemotherapy improved PFS in HER2-negative MBC patients. No benefit in OS was observed.
- Bev + Cape and Bev + paclitaxel had similar treatment efficacy, but Bev + Cape had a higher incidence of neutropenia.

### Subgroup analysis

- Whether the clinical benefits of Bev + standard chemotherapy for HER2-negative MBC were affected by different prognostic factors such as hormone receptor status, patient age, number of metastatic sites, tumor grade, prior taxane therapy, or visceral disease was investigated.
- The addition of Bev to standard chemotherapy was consistently beneficial in terms of PFS in all of the subgroups analysed.

### Second-line Chemotherapy : RIBBON-2-Trial

Chemotherapy (capecitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, or vinorelbine) plus Bevacizumab 10 mg/kg q2w or 15 mg/kg q3w vs Chemotherapy plus placebo:

- PFS: 7.2 vs 5.1 months (HR 0.78, CI 0.64 to 0.93)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS: 18.0 vs 16.4 months (HR 0.90, CI 0.71 to 1.14)</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Bev + standard chemotherapy improves PFS significantly in HER2-negativeMBC patients. However, the addition of Bev was associated with more toxicities including febrile neutropenia, proteinuria, sensory neuropathy, and grade ≥3 hypertension. We also found that Bev + paclitaxel and Bev + Cape had similar therapeutic efficacy. Based on the data, we conclude Bev + Cape had a higher incidence of neutropenia than Bev + paclitaxel.</p> <p>5. Kommentar zu Review</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 von 4 RCTs untersuchten First-line Chemotherapy, 1 RCT Second-line</li> <li>Siehe auch CR von Wagner et al. 2012 [35]</li> </ul>
<p><b>Hu Q et al., 2014 [13].</b></p> <p>A systematic review of gemcitabine and taxanes combination therapy randomized trials for metastatic breast cancer</p>	<p>1. Fragestellung (AWG3)</p> <p>To compare the efficacy and toxicity for patients receiving chemotherapy with or without GT-based regimens.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patients with MBC (Trials with first-line and second-line metastatic or advanced breast cancer patients were accepted)</p> <p><b>Intervention:</b> gemcitabine -based chemotherapy</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy regimen without gemcitabine (all cytotoxic chemotherapy regimens were considered eligible, and new targeted drugs such as bevacizumab were included)</p> <p><b>Endpunkte:</b> time to progression (TTP), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and the drug toxicity.</p> <p><b>Recherche:</b> Pubmed, MEDLINE, EMBASE, and conference proceedings. Manual search in several oncology journals that publish clinical trials. The latest search was performed on September 31, 2013.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 8 studies (n=2234)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <p>Treatment lines: 4 studies with first-line, 2 studies with second-line, 2 studies with first- or second-line</p>

**Table 1 Characteristics of included studies**

Study ID	Arms	Patients	Treatments (cycle)	Endpoints	Study design	Loss	Treatment lines	Jada scale
Dorte L. Nielsen 2011	Gemcitabine + Docetaxel	170	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + D 75 mg/m <sup>2</sup> d8(21d)	OS,ORR,TTP, toxicity	phase3, random, open-label	6	First or second-line	3
	Docetaxel	167	D 100 mg/m <sup>2</sup> d1(21d)					
Kathy S. Albain 2008	Gemcitabin + Paclitaxel	266	G 1,250 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + P 175 mg/m <sup>2</sup> d1(21d)	OS,TTP,ORR, toxicity	phase3, random, unclear	8	first-line	3
	Paclitaxel	263	P 175 mg/m <sup>2</sup> d1(21d)					
H. Joensuu 2010	Docetaxel + Gemcitabin(alternating)	122	D 1100 mg/m <sup>2</sup> d1 + G 1000 mg/m <sup>2</sup> d1,8(21d)	TTP,OS,ORR, toxicity	phase3, random, open-label	3	first-line	3
	Docetaxel	115	D 1100 mg/m <sup>2</sup> d1(21d)					
Christos A. Papadimitriou 2009	Gemcitabin + Docetaxel	41	D 35 mg/m <sup>2</sup> + G 600 mg/m <sup>2</sup> (7d)	ORR,OS,TTP, toxicity	phase2, random, unclear	13	second-line	2
	Docetaxel	34	D 40 mg/m <sup>2</sup> (7d)					
Adam Brufsky 2011	Gemcitabin + Paclitaxel + Bevacizumab	93	P 90 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15 + B 10 mg/kg d1,15 + G 1500 mg/m <sup>2</sup> d1, 15(28d)	ORR,PFS,OS, toxicity	phase2, random, open-label	28	first-line	3
	Paclitaxel + Bevacizumab	94	P 90 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15 + B 10 mg/kg d1, 15(28d)					
	Vinorelbine	127	V 30 mg/m <sup>2</sup> d1,8(21d)					
C. Levy 2005	Gemcitabin + Docetaxel	153	D 75 mg/m <sup>2</sup> d1 + G 1000 mg/m <sup>2</sup> d1, 8(21d)	ORR,PFS,TTP, toxicity	Phase3,random, unclear	Unknown	second-line	2
	Capecitabine + Docetaxel	152	D 75 mg/m <sup>2</sup> d1 + C 1250 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14(21d)					
Zielinski 2005	Gemcitabine + epirubicin + and paclitaxel(CEP)	124	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1, 4 + E 90 mg/m <sup>2</sup> d1 + P 175 mg/m <sup>2</sup> d1(21d)	TTP,ORR, toxicity	Phase3,random, unclear	Unknown	first-line	3
Stephen Chan 2009	Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamide(FEC)	135	F 500 mg/m <sup>2</sup> d1 + E 90 mg/m <sup>2</sup> d1 + C 500 mg/m <sup>2</sup> d1(21d)					
	Gemcitabin + Docetaxel	153	G 1000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + D 75 mg/m <sup>2</sup> d1(21d)	PFS,ORR,LOS, toxicity	Phase3,random, unclear	8 + 3	first + second-line	3
	Capecitabine + Docetaxel	152	C 1,250 mg/m <sup>2</sup> bid d1-14 + D 75 mg/m <sup>2</sup> d1(21d)					

G = gemcitabine, D = docetaxel, C = capecitabine, F = fluorouracil, C = cyclophospham, E = epirubicin, P = paclitaxel, V = vinorelbine, B = bevacizumab, OS = overall survival, ORR = objective response rates, PFS = progression-free survival, TTP = time to progression.

Risk of bias: All studies reviewed were considered high quality (Jadad=3)

### Results

#### ORR: 8 studies

- GT-based therapy increases ORR (OR = 1.28, 1.07 to 1.53, P = 0.006), there was no evidence of heterogeneity among trials.
- first-line (5 studies): GT-based regimen superior (OR = 1.47, 1.17 to 1.83, P = 0.0007).
- second-line (2 studies): no significant difference (OR = 0.91, 0.51 to 1.63, P = 0.76)
- first-and second- line (2 studies): no sign. difference
- results showed there was benefit for GT-based chemotherapy on ORR (OR = 1.37, 1.09 to 1.73, P = 0.008; 1.17, 0.88 to 1.55, P = 0.29) in “gemcitabine additional roles to taxanes” and “gemcitabine replacement to other non-taxane drugs” subgroups.

#### PFS: 2 studies

- PFS was not significantly improved (HR = 1.01, 0.7 to 1.46, P = 0.47).
- significant heterogeneity found in the data (P = 0.05, I<sup>2</sup> = 74%). Heterogeneity may be caused by a few trial numbers or small samples, which were not eliminated.

#### TTP: 5 studies

- GT-based treatment prolong TTP (HR = 0.80, 0.71 to 0.89, P < 0.0001), no evidence of heterogeneity among trials.
- first-line subgroup (3 studies) GT- based treatment prolong TTP (HR = 0.79, 0.69 to 0.92, P = 0.0003).
- second-line (1 study): no sign. difference
- first-and second-line (1 study): no sign. difference

OS: 7 studies

- Overall: GT-based chemotherapy had no significant difference compared to other regimens; no statistically significant heterogeneity.
- first-line (3 studies): GT-based combination was superior (HR = 0.84, 0.71 to 0.99, P = 0.04).
- second-line (1 study): no difference between groups
- first-and second-line (2 studies): no difference between groups

Toxicity

Anemia grade 3–4

- overall (7 studies): inferiority of GT (OR 3.09 [1.85; 5.18])
- first-line (4 studies): inferiority of GT (OR 3.15 [1.75; 5.66]).
- second-line (1 study): no sign. difference between groups (OR 4.07 [0.19; 87.93])
- first-and second-line (2 studies): no sign. difference between groups

Neutropenia grade 3–4

- overall (8 studies): inferiority of GT (OR 2.16 [1.05; 4.42]; I<sup>2</sup>= 87%)
- first-line (4 studies): no sign. difference between groups
- second-line (2 studies): no sign. difference between groups
- first-and second-line (2 studies): no sign. difference between groups

thrombocytopenia grade 3–4

- overall (7 studies): inferiority of GT (OR 8.57 [4.81; 15.27]; I<sup>2</sup>= 46%)
- first-line (4 studies): inferiority of GT (OR 13.97 [5.66; 34.50]; I<sup>2</sup>=0%)
- second-line (1 study): no sign. difference between groups
- first-and second-line (2 studies): inferiority of GT (OR 6.15 [2.73; 13.87], I<sup>2</sup>=83%)

Sensitivity analysis: Due to the high heterogeneity in the above analysis, we performed subgroup analysis in the meta-analysis. A sensitivity analysis was also conducted by removing one study at a time and calculating the pooled HRs for the remaining studies. We found that no article substantially influenced the pooled result in this analysis.

4. Fazit der Autoren:

Gemcitabine/taxanes-treated patients with metastatic breast cancer showed a significant improvement in the ORR, TTP and OS (first-line background) compared to patients not treated with the combination regimen. GTbased regimens led to more serious hematologic toxicity.

Limitations:

- Heterogeneity in the length of follow up in the long-term mortality studies
- Some of the selected studies are not blinded
- the number of trials is quite small

5. *Kommentar zum Review:*

- SR mit gleicher Fragestellung: Li et al. 2013 [21], siehe unten: Einschluss von 6

	<p>von 8 Studien, die hier berücksichtigt wurden, plus 3 weitere, die hier nicht eingeschlossen wurden.</p>																																																																		
<p><b>Li W et al., 2013 [21].</b> Efficacy of gemcitabine-based chemotherapy in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 3) To compare the effects of gemcitabine-based chemotherapy and gemcitabine-free regimens.</p> <p>2. Methodik <b>Population:</b> Patients with advanced or metastatic breast cancer <b>Intervention:</b> gemcitabine-based therapy (in combination or sequential) <b>Komparator:</b> gemcitabine-free therapy <b>Endpunkte:</b> partial response (PR), complete response (CR), TTP and OS <b>Recherche:</b> PubMed and Embase databases were searched between January 1990 and December 2012. <b>Anzahl eingeschlossene Studien (Gesamt):</b> 9 (n=2651) <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad scale</p>																																																																		
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 study on first-line treatment, 3 with pretreated patients, 2 mixed pop. (→ Tab. 1)</li> </ul> <p>Table 1. Relevant randomized trials included in this meta-analysis (N=2651).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>First Author Year Trial Phase</th> <th>Prior Treatment</th> <th>Regimens</th> <th>No. of Patients</th> <th>No. of Overall Response</th> <th>TTP (months)</th> <th>Median OS (months)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zielinski<sup>13</sup> 2005 III</td> <td rowspan="2">First line</td> <td>GET vs</td> <td>124</td> <td>71 <i>P</i>=0.093</td> <td>9.1 <i>P</i>=0.557</td> <td>29.5 <i>P</i>=0.61</td> </tr> <tr> <td>Féher<sup>12</sup> 2005 III</td> <td>FEC Gem</td> <td>135 198</td> <td>66 30 <i>P</i>&lt;0.001</td> <td>9.0 3.4 <i>P</i>=0.0001</td> <td>24.9 11.8 <i>P</i>=0.0004</td> </tr> <tr> <td>Martin<sup>14</sup> 2007 III</td> <td rowspan="2">Anthracycline and Taxane</td> <td>Gem + Vin vs Epi</td> <td>125 199</td> <td>45 75 <i>P</i>=0.093</td> <td>6.0 6.1 <i>P</i>=0.0028</td> <td>15.9 19.1 <i>P</i>=0.8046</td> </tr> <tr> <td>Albain<sup>15</sup> 2008 III</td> <td>Gem + Pac vs Pac</td> <td>127 266</td> <td>33 110 <i>P</i>=0.0002</td> <td>4.0 6.14 <i>P</i>=0.0002</td> <td>16.4 18.6 <i>P</i>=0.0489</td> </tr> <tr> <td>Chan<sup>16</sup> 2009 III</td> <td rowspan="2">First line or Anthracycline</td> <td>Gem + Doc vs Cap + Doc</td> <td>153 152</td> <td>49 48 <i>P</i>=0.931</td> <td>8.05 7.98 <i>P</i>=0.121</td> <td>19.29 21.45 <i>P</i>=0.983</td> </tr> <tr> <td>Joensuu<sup>17</sup> 2010 III</td> <td>Doc → Gem vs Doc</td> <td>122 115</td> <td>67 69 <i>P</i>=0.15</td> <td>11.3 11.7 <i>P</i>=0.72</td> <td>27 28 <i>P</i>=0.60</td> </tr> <tr> <td>Nielsen<sup>18</sup> 2011 III</td> <td rowspan="2">First line or Anthracycline</td> <td>Gem + Doc vs Doc</td> <td>170 167</td> <td>41 36 <i>P</i>=0.78</td> <td>10.3 8.3 <i>P</i>=0.06</td> <td>19.7 17.9 <i>P</i>=0.57</td> </tr> <tr> <td>Brutsky<sup>19</sup> 2011 II</td> <td>Gem + Pac + B vs Pac + B</td> <td>93 94</td> <td>54 46 <i>P</i>=0.117</td> <td>11.3 8.8 <i>P</i>=0.247</td> <td>24.3 25.0 <i>P</i>=0.475</td> </tr> <tr> <td>Pallis<sup>20</sup> 2012 III</td> <td rowspan="2">Anthracycline and Taxane</td> <td>Gem + Vin vs Cap</td> <td>74 74</td> <td>21 18 <i>P</i>=0.576</td> <td>5.4 5.2 <i>P</i>=0.736</td> <td>20.4 22.4 <i>P</i>=0.319</td> </tr> </tbody> </table> <p>GET, gemcitabine, epirubicin, paclitaxel; FEC, fluorouracil, epirubicin, paclitaxel; Gem, gemcitabine; Vin, vinorelbine; Pac, paclitaxel; Doc, docetaxel; Cap, capecitabine; B, Bevacizumab; Epi, epirubicin; TTP, time to progression; OS, overall survival.</p> <p>Risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspection of the funnel plot did not suggest potential publication bias.</li> <li>• quality was high in 7 phase III studies (Jadad score ≥3). Two trials were of</li> </ul>	First Author Year Trial Phase	Prior Treatment	Regimens	No. of Patients	No. of Overall Response	TTP (months)	Median OS (months)	Zielinski <sup>13</sup> 2005 III	First line	GET vs	124	71 <i>P</i> =0.093	9.1 <i>P</i> =0.557	29.5 <i>P</i> =0.61	Féher <sup>12</sup> 2005 III	FEC Gem	135 198	66 30 <i>P</i> <0.001	9.0 3.4 <i>P</i> =0.0001	24.9 11.8 <i>P</i> =0.0004	Martin <sup>14</sup> 2007 III	Anthracycline and Taxane	Gem + Vin vs Epi	125 199	45 75 <i>P</i> =0.093	6.0 6.1 <i>P</i> =0.0028	15.9 19.1 <i>P</i> =0.8046	Albain <sup>15</sup> 2008 III	Gem + Pac vs Pac	127 266	33 110 <i>P</i> =0.0002	4.0 6.14 <i>P</i> =0.0002	16.4 18.6 <i>P</i> =0.0489	Chan <sup>16</sup> 2009 III	First line or Anthracycline	Gem + Doc vs Cap + Doc	153 152	49 48 <i>P</i> =0.931	8.05 7.98 <i>P</i> =0.121	19.29 21.45 <i>P</i> =0.983	Joensuu <sup>17</sup> 2010 III	Doc → Gem vs Doc	122 115	67 69 <i>P</i> =0.15	11.3 11.7 <i>P</i> =0.72	27 28 <i>P</i> =0.60	Nielsen <sup>18</sup> 2011 III	First line or Anthracycline	Gem + Doc vs Doc	170 167	41 36 <i>P</i> =0.78	10.3 8.3 <i>P</i> =0.06	19.7 17.9 <i>P</i> =0.57	Brutsky <sup>19</sup> 2011 II	Gem + Pac + B vs Pac + B	93 94	54 46 <i>P</i> =0.117	11.3 8.8 <i>P</i> =0.247	24.3 25.0 <i>P</i> =0.475	Pallis <sup>20</sup> 2012 III	Anthracycline and Taxane	Gem + Vin vs Cap	74 74	21 18 <i>P</i> =0.576	5.4 5.2 <i>P</i> =0.736	20.4 22.4 <i>P</i> =0.319
First Author Year Trial Phase	Prior Treatment	Regimens	No. of Patients	No. of Overall Response	TTP (months)	Median OS (months)																																																													
Zielinski <sup>13</sup> 2005 III	First line	GET vs	124	71 <i>P</i> =0.093	9.1 <i>P</i> =0.557	29.5 <i>P</i> =0.61																																																													
Féher <sup>12</sup> 2005 III		FEC Gem	135 198	66 30 <i>P</i> <0.001	9.0 3.4 <i>P</i> =0.0001	24.9 11.8 <i>P</i> =0.0004																																																													
Martin <sup>14</sup> 2007 III	Anthracycline and Taxane	Gem + Vin vs Epi	125 199	45 75 <i>P</i> =0.093	6.0 6.1 <i>P</i> =0.0028	15.9 19.1 <i>P</i> =0.8046																																																													
Albain <sup>15</sup> 2008 III		Gem + Pac vs Pac	127 266	33 110 <i>P</i> =0.0002	4.0 6.14 <i>P</i> =0.0002	16.4 18.6 <i>P</i> =0.0489																																																													
Chan <sup>16</sup> 2009 III	First line or Anthracycline	Gem + Doc vs Cap + Doc	153 152	49 48 <i>P</i> =0.931	8.05 7.98 <i>P</i> =0.121	19.29 21.45 <i>P</i> =0.983																																																													
Joensuu <sup>17</sup> 2010 III		Doc → Gem vs Doc	122 115	67 69 <i>P</i> =0.15	11.3 11.7 <i>P</i> =0.72	27 28 <i>P</i> =0.60																																																													
Nielsen <sup>18</sup> 2011 III	First line or Anthracycline	Gem + Doc vs Doc	170 167	41 36 <i>P</i> =0.78	10.3 8.3 <i>P</i> =0.06	19.7 17.9 <i>P</i> =0.57																																																													
Brutsky <sup>19</sup> 2011 II		Gem + Pac + B vs Pac + B	93 94	54 46 <i>P</i> =0.117	11.3 8.8 <i>P</i> =0.247	24.3 25.0 <i>P</i> =0.475																																																													
Pallis <sup>20</sup> 2012 III	Anthracycline and Taxane	Gem + Vin vs Cap	74 74	21 18 <i>P</i> =0.576	5.4 5.2 <i>P</i> =0.736	20.4 22.4 <i>P</i> =0.319																																																													



	<p>low quality (Jadad score <math>\leq 2</math>) including one phase II trial and one phase III trial.</p> <p><i>Results</i></p> <p>Overall Effect: gemcitabine-based therapy vs gemcitabine-free chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>CR</u> (9 trials): HR 1.40, 95% CI 0.98–2.00</li> <li>• <u>PR</u> (9 trials): HR 1.02, 95% CI 0.70–1.50</li> <li>• <u>ORR</u> (9 trials): HR 1.09, 95% CI 0.73–1.62</li> <li>• <u>TTP</u> (7 trials): HR 0.91, 95% CI 0.72–1.15</li> <li>• <u>OS</u> (8 trials): HR 1.05, 95% CI 0.88–1.25</li> </ul> <p>→ No stat. sign. difference</p> <p>Exclusion of 1 study with only in postmenopausal women aged &gt; 59–91 years from meta-analysis resulted in an improvement in PR and ORR</p> <p><u>Toxicity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grade 3 and 4 anemia: HR 2.02, 95% CI 1.35–3.02; P=0.006</li> <li>• neutropenia: HR 2.33, 95% CI 1.37–3.63; P=0.01</li> <li>• thrombocytopenia: HR 8.31, 95% CI 5.00–13.82; P&lt;0.0001</li> </ul> <p>→ significantly higher AE rates in the gemcitabine-based arm</p> <p>Subgroup: gemcitabine-based doublet versus single agent (3 trials, n=1118 pts)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine-based doublets were superior to monotherapy in <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ORR (HR 1.64, 95% CI 1.26–2.12; P=0.0002)</li> <li>○ TTP (HR 0.71, 95% CI 0.62–0.81; P&lt;0.00001).</li> </ul> </li> <li>• No difference in OS (HR 0.90, 95% CI 0.79–1.03; P=0.14),</li> <li>• higher frequencies of grade 3 to 4 hematological toxic effects in the doublets arm</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, our study suggests that a gemcitabine-based regimen is as effective as a gemcitabine-free regimen, and that adding gemcitabine to monotherapy may enhance efficacy, although a possible increase in toxicity should be considered.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Col: The authors received no payment in preparation of this manuscript; and they have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article</li> <li>• Keine Subgruppenanalysen in Bezug auf Vorbehandlung/Therapielinie</li> <li>• Ähnliche Fragestellung wie SR von Hu et al. 2014 [13], der 6 der 9 Studien ebenfalls eingeschlossen hat.</li> </ul>
<p><b>Qi W et al., 2013 [31].</b> Paclitaxel-</p>	<p>1. Fragestellung (AWG 3)</p> <p>To examine whether a paclitaxel-based regimen is more effective than a docetaxel-based regimen for MBC patients.</p>

<p>based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with pathologically confirmed metastatic breast cancer</p> <p><b>Intervention:</b> paclitaxel-based regimens</p> <p><b>Komparator:</b> docetaxel-based regimens</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, PFS, TTP, ORR, AEs</p> <p><b>Recherche:</b> PubMed (up to January 2012), Embase (1980 to January 2012), and the Cochrane Register of Controlled Trials (up to January 2012).</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7 trials(n=1694)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> 5-point Jadad scale</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 trials with patients received taxane-based regimens as first-line treatment; 4 trials with 45.6% to 62.2% of patients previously received anthracycline-based regimens for MBC</li> <li>• 1 trial was conducted in elderly or frail patients with MBC</li> <li>• Risk of bias: Jadad scores all trials were 3 points.</li> </ul> <p><i>Results</i></p> <p><u>OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 trials: HR of 0.87 (95% CI: 0.60–1.27; I<sup>2</sup>= 81.3%): → no sign. difference</li> <li>• subgroup first-line treatment (2 trials): paclitaxel-based regimen significantly improved OS compared with a docetaxel-based regimen (HR: 0.73, 95% CI: 0.56–0.94, p=0.014).</li> </ul> <p><u>PFS</u> (2 trials): HR: 0.76, [95% CI: 0.58–1.00], I<sup>2</sup>=65% → no sig. difference</p> <p><u>Time to Progression</u> (3 trials): HR: 1.13 [95% CI: 0.81–1.58], I<sup>2</sup>=74% → no sig. difference</p> <p><u>ORR</u> (7 studies) RR: 1.01 [95% CI: 0.88–1.15], → no sig. difference</p> <p><u>Toxicity:</u> paclitaxel-based regimen superior to docetaxel based regimen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anemia grade 3 or 4: RR 0.64, 95% CI: 0.44–0.94, p=0.023),</li> <li>• neutropenia grade 3 or 4: RR 0.74, 95% CI: 0.58–0.93, p=0.011,</li> <li>• neutropenia grade 3 or 4: RR: 0.74, 95% CI: 0.58–0.93, p=0.011</li> <li>• febrile neutropenia grade 3 or 4: RR: 0.38, 95% CI: 0.15–0.96, p=0.041</li> <li>• thrombopenia grade 3 or 4: RR: 0.62, 95% CI: 0.41–0.96, p=0.033</li> <li>• mucositis grade 3 or 4: RR: 0.082, 95% CI: 0.025–0.27, p&lt;0.001</li> <li>• diarrhea grade 3 or 4: RR 0.19, 95% CI: 0.081–0.47, p&lt;0.001</li> <li>• fatigue grade 3 or 4: RR: 0.43, 95% CI: 0.20–0.96, p=0.03</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Our meta-analysis confirmed that the efficacy of the paclitaxel-based regimen was</p>

	<p>comparable to the docetaxel-based regimen for patients with MBC, and the paclitaxel-based regimen was associated with less toxicity and better tolerability, especially in older patients and when used in weekly regimens</p> <p>5. <i>Kommentar zum Review:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• significant heterogeneity among included trials</li></ul>
--	--

## Leitlinien

<p><b>Rugo HS et al., 2016 [34].</b></p> <p>Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline.</p>	<p>ASCO Guidelines: Endocrine therapy for women with hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC).</p>
	<p>Methodik/ Grundlage der Leitlinie</p> <p><b>Expert Panel</b> was convened with multidisciplinary representation in medical oncology, radiation oncology, psycho-oncology, patient advocacy, and guideline methodology.</p> <p>All members of the panel completed ASCO’s disclosure form, which requires disclosure of financial and other interests... In accordance with the Policy, the majority of the members of the panel did not disclose any relationships constituting a conflict under the Policy.</p> <p><b>ASCO guidelines are based on systematic reviews:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A protocol for each guideline defines the parameters for a targeted literature search, including relevant study designs, literature sources, types of reports, and prespecified study selection criteria for literature identified</li> <li>• <b>Literature search:</b> in Medline to 4/2014; Cochrane Library databases to Issue 3 of March 2013; Antonio Breast Cancer Symposium (2011 to 2014) and ASCO abstracts (2012 to 2014); targeted literature search update was performed in June 2015 to obtain the most recent evidence</li> <li>• Formal assessment of Study Quality (<i>Detaillierte Informationen + Bewertungsergebnisse zu finden im METHODOLOGY SUPPLEMENT</i>)</li> </ul> <p><b>LoE /GoR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definitions for Types of recommendation, Strengths of evidence Strengths of recommendation → Anhang</li> <li>• Recommendations reflect high, moderate or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicate that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.</li> </ul> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revision Dates: The co-chairs determine the need for guideline updates or revisions on the basis of periodic review and consideration of the literature. If new and compelling data are identified, the Expert Panel or an update committee is reconvened to discuss revisions to the document</li> <li>• Evidenzgrundlage im Anhang abgebildet</li> </ul>
	<p>Empfehlungen</p> <p><b>ASCO Key Guideline Recommendations for HR-positive MBC</b></p>

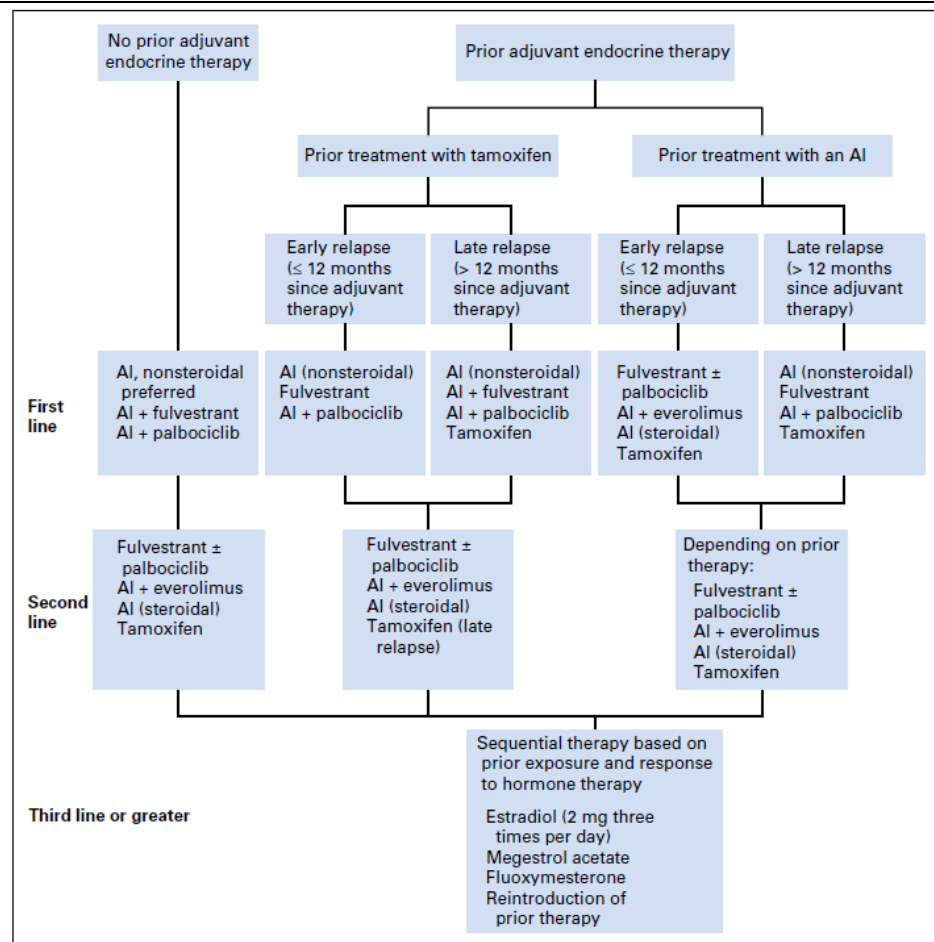


Fig 1. Hormone therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then once per month as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestins was reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole. AI, aromatase inhibitor

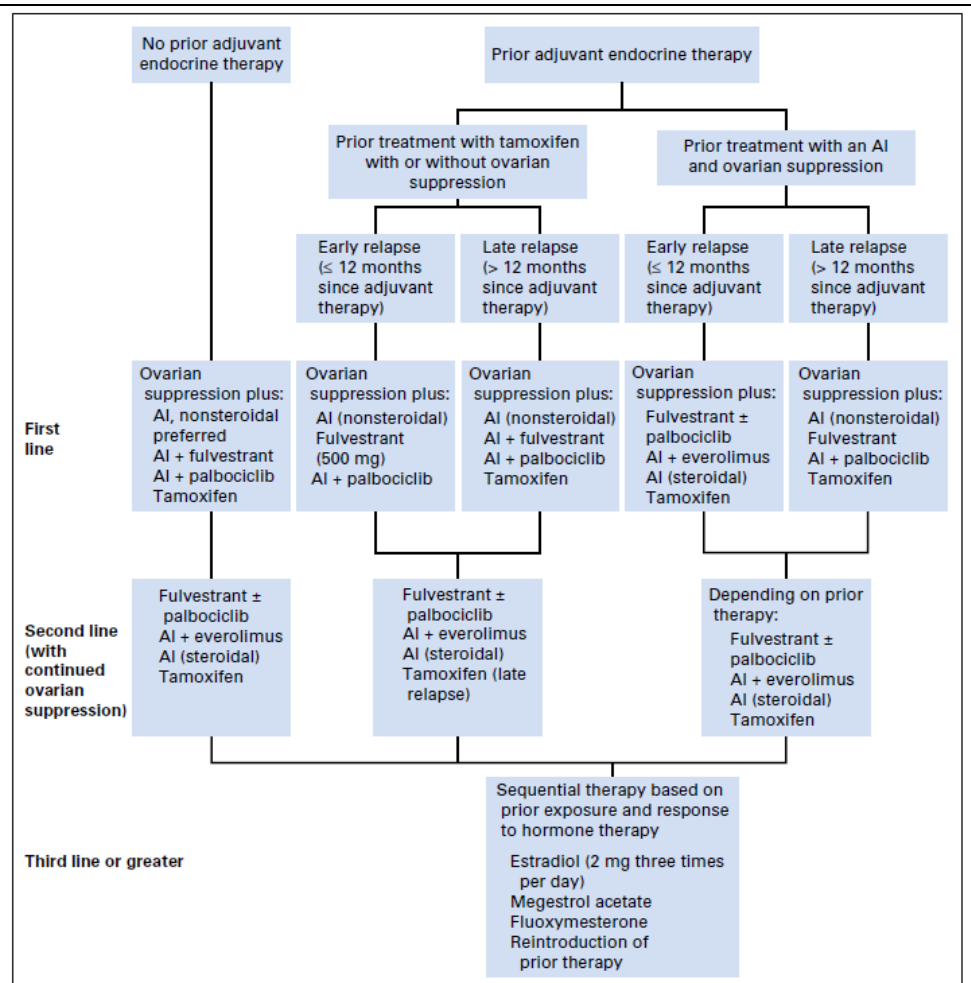


Fig 2. Hormone therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then monthly as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestins was reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole.

Hormone therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Treatment recommendations should be offered on the basis of type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormonal agent may be used again if recurrence occurs >12 months from last treatment. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Endocrine therapy should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except for patients with immediately life-threatening disease or for those experiencing rapid visceral recurrence during adjuvant endocrine therapy. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms, Evidence quality: Intermediate; Strength of Recommendation: Strong*)

Treatment should be administered until there is unequivocal evidence of disease

progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. (Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong)

The use of combined endocrine therapy and chemotherapy is not recommended. (Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong)

### **First-line therapy for HR-positive metastatic breast cancer**

Postmenopausal women with HR-positive MBC should be offered aromatase inhibitors (AIs) as first-line endocrine therapy (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Combination hormone therapy with fulvestrant, with a loading dose followed by 500 mg every 28 days, plus a nonsteroidal AI may be offered to patients with MBC without prior exposure to adjuvant endocrine therapy (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Premenopausal women with HR-positive MBC should be offered ovarian suppression or ablation in combination with hormone therapy because contemporary hormonal agents have only been studied among postmenopausal women. (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)

Treatment should take into account the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to ovarian production of estrogen. (Type: Evidence and Consensus-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate; Strength of Recommendation: Moderate)

### **Second-line therapy for HR-positive MBC**

The choice of second-line hormone therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous endocrine therapy (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Sequential hormone therapy should be offered to patients with endocrine-responsive disease, except in the case of rapid progression with organ dysfunction; no specific order of agents is recommended. (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

When fulvestrant is administered, it should be administered using the 500-mg dose and with a loading schedule (treatment start, day 15, day 28, then once per month). (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

### **Targeted Therapy**

A nonsteroidal AI and palbociclib may be offered to postmenopausal women with treatment-naive HR-positive MBC, because PFS but not OS was improved compared with the nonsteroidal AI letrozole alone.

Palbociclib may also be offered in combination with fulvestrant in patients exposed to prior hormone therapy and up to one line of chemotherapy, on the

	<p>basis of data from the phase III PALOMA-3 trial. PFS was improved compared with fulvestrant alone; OS data are immature (<i>Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate</i>).</p> <p>Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC who experience progression during prior treatment with nonsteroidal AIs, with or without one line of prior chemotherapy, either before or after treatment with fulvestrant, because PFS but not OS was improved compared with exemestane alone.</p> <p>This combination should not be offered as first-line therapy for patients who experience relapse 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naive to hormone therapy (<i>Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong</i>).</p> <p><b>HER2+ HR+ MBC:</b> The addition of HER2 targeted therapy to first-line AIs should be offered to patients with hormone receptor positive, HER2 positive metastatic breast cancer in whom chemotherapy is not immediately indicated..(<i>Type: Evidence and Consensus-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong</i>)</p>
<p><b>NCCN, 2017 [24].</b></p> <p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2.2017.</p>	<p>Fragestellung: nicht spezifiziert</p> <p>Methodik/Grundlage der Leitlinie</p> <p>“Recommendations within the NCCN Guidelines are derived from critical evaluation of evidence, integrated with the clinical expertise and consensus of a multidisciplinary panel of cancer specialists, clinical experts and researchers in those situations where high-level evidence does not exist. “</p> <p>Regelmäßiges Update einer bestehenden Leitlinie</p> <p>Prior to the annual update of the Guidelines, an electronic search of the PubMed database, provided by the U.S. National Library of Medicine, is performed to obtain key literature published since the previous Guidelines update. Suchzeitraum: 06/19/14 and 06/29/15</p> <p><b>LoE</b></p> <p>The level of evidence depends upon the following factors, which are considered during the deliberation process by the Panel: extent of data (e.g., number of trials, size of trials, clinical observations only), consistency of data (e.g., similar or conflicting results across available studies or observations), and quality of data based on trial design and how the results/observations were derived (e.g., RCTs, non-RCTs, meta-analyses or systematic reviews, clinical case reports, case series). The degree of consensus within the Panel is based on the percentage of Panel votes, as shown in the Definitions for NCCN Categories section below. The NCCN does not formally consider cost of an intervention in its assessment; however, in some situations, Panels may consider the overall value of a treatment, especially when robust data from pharmacoeconomics</p>



studies are available for specific interventions.

Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.

**NCCN Categories of Evidence and Consensus**

**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

**All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**

NCCN Guidelines finanziert durch NCCN Member Institution (Kliniken und Universitäten), Interessenkonflikte sind veröffentlicht

Sonstige methodische Hinweise

- „discussion update in progress,,
- Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, (z.B. fehlt eine formelle Bewertung der Primärliteratur) und wurde nur ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Endocrine Therapy for recurrent or stage IV disease

Premenopausal patients

- Selective ER modulators (tamoxifen or toremifene) or ovarian ablation or suppression plus endocrine therapy as for postmenopausal women

Postmenopausal Patients

- Non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole)
- Steroidal aromatase inactivator (exemestane)
- Exemestane + everolimus<sup>1,2</sup>
- Palbociclib + letrozole (category 1)<sup>2,3</sup>
- Palbociclib + fulvestrant (category 1)<sup>2,4</sup>
- Ribociclib + letrozole (category 1)<sup>2,3</sup>
- Fulestrant<sup>5</sup>
- Tamoxifen or toremifene
- Megestrol acetate
- Fluoxymesterone
- Ethinyl estradiol

<sup>1</sup> A combination of exemestane with everolimus can be considered for patients who meet the eligibility criteria for BOLERO-2 (progressed within 12 mo or on no-steroidal AI).

<sup>2</sup> If there is disease progression while on a CDK4/6 inhibitor + letrozole, there are no data to support an additional line of therapy with another palbociclib regimen.

<sup>3</sup> Palbociclib or ribociclib in combination with letrozole may be considered as a treatment option for first-line therapy for postmenopausal patients with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer.

<sup>4</sup> For postmenopausal women or for premenopausal women receiving ovarian suppression with an LHRH agonist, with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer that has progressed on or after prior adjuvant or metastatic

endocrine therapy.

<sup>5</sup> A single study (S0226) in women with hormone-receptor positive breast cancer and no prior chemotherapy, biological therapy, or endocrine therapy for metastatic disease demonstrated that the addition of fulvestrant to anastrozole resulted in prolongation of time to progression. Subset analysis suggested that patients without prior adjuvant tamoxifen and more than 10 years since diagnosis experienced the greatest benefit. Two studies with similar design (FACT and SOFEA) demonstrated no advantage in time to progression with the addition of fulvestrant to anastrozole.

### Chemotherapy Regimens for Recurrent or Metastatic Disease

There is no compelling evidence that combination regimens are superior to sequential single agents.

#### **Preferred single agents:**

anthracyclines,

- doxorubicin,
- pegylated liposomal doxorubicin

taxanes,

- paclitaxel

anti-metabolites,

- capecitabine
- gemcitabine;

non-taxane microtubule inhibitors,

- eribulin
- vinorelbine

#### **Other single agents:**

- cyclophosphamide,
- carboplatin,
- docetaxel,
- albumin-bound paclitaxel,
- cisplatin, epirubicin
- ixabepilone,

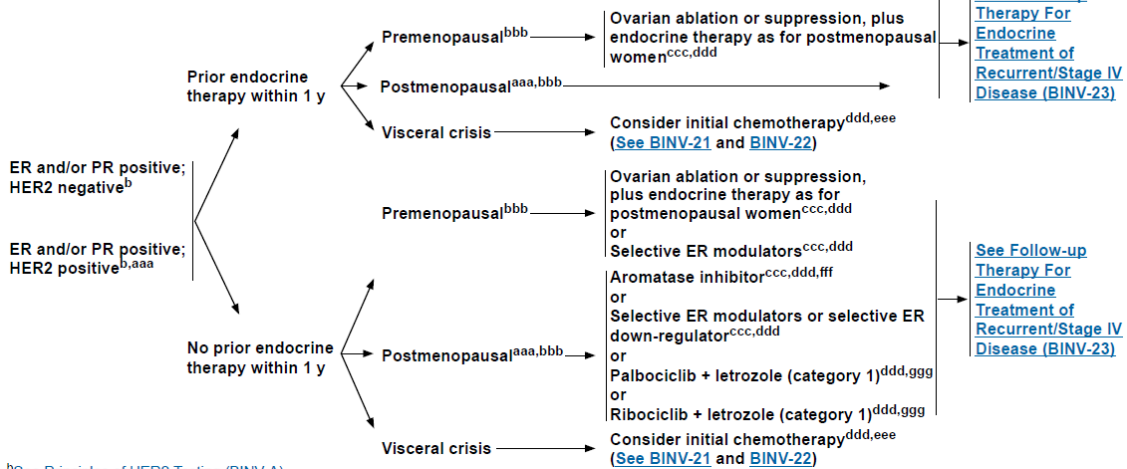
#### **Combination Regimens**

- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Randomized clinical trials in metastatic breast cancer document that the addition of bevacizumab to some first- or second-line chemotherapy agents modestly improves time to progression and response rates but does not improve overall survival. The time-to-progression impact may vary among cytotoxic agents and appears greatest with bevacizumab in combination with weekly paclitaxel.

**Algorithmus: Systemic treatment of recurrent or stage IV disease [BINV-20]:**

**SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE  
ER and/or PR POSITIVE; HER2 NEGATIVE OR POSITIVE**



<sup>b</sup>See Principles of HER2 Testing (BINV-A).

<sup>aaa</sup>Limited studies document a progression-free survival advantage of adding trastuzumab or lapatinib to aromatase inhibition in postmenopausal patients with ER-positive, HER2-positive disease. However, no overall survival advantage has been demonstrated.

<sup>bbb</sup>See Definition of Menopause (BINV-M).

<sup>ccc</sup>See Endocrine Therapy for Recurrent or Stage IV Disease (BINV-N).

<sup>ddd</sup>It is unclear that women presenting at time of initial diagnosis with an intact primary and metastatic disease will benefit from the performance of palliative local breast surgery and/or radiation therapy. Generally this palliative local therapy should only be considered after response to initial systemic therapy.

<sup>eee</sup>See Chemotherapy Regimens for Recurrent or Metastatic Breast Cancer (BINV-O).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2017, 04/05/17 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

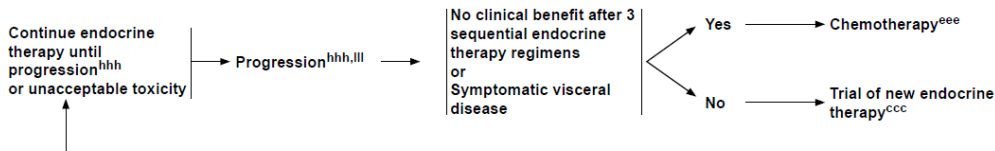
<sup>fff</sup>A single study (S0226) in women with hormone receptor-positive breast cancer and no prior chemotherapy, biological therapy, or endocrine therapy for metastatic disease demonstrated that the addition of fulvestrant to anastrozole resulted in prolongation of time to progression. Subset analysis suggested that patients without prior adjuvant tamoxifen and more than 10 years since diagnosis experienced the greatest benefit. Two studies with similar design (FACT and SOFEA) demonstrated no advantage in time to progression with the addition of fulvestrant to anastrozole.

<sup>ggg</sup>Palbociclib or ribociclib in combination with letrozole may be considered in HER2-negative, metastatic breast cancer.

BINV-20

**BINV-23:**

**FOLLOW-UP THERAPY FOR ENDOCRINE TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE**



**Patridge AH et al., 2014 [29].**

Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American

ASCO Guideline:

Chemo- and targeted therapy for women with human epidermal growth factor 2 (HER2)-negative (or unknown) advanced breast cancer.

Methodik

**Target Population :**

- Women with advanced breast cancer (locally advanced/ nonresectable or metastatic disease treated with noncurative intent).
- HER2-negative status is not an eligibility criterion for the systematic review, and for many patients in the trials reviewed, HER2 status was not given.

An Expert Panel was convened to develop clinical practice guideline recommendations based on a systematic review of the medical literature.

**Literature search:**

<p>Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline</p> <p>This American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline provides recommendations, with comprehensive review and analyses of the relevant literature for each recommendation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE (Ovid):2009 through to May 2013 for first-line trials; 1993 through to May 2013 for second-line trials.</li> <li>• Cochrane Library: 2009 through to current.</li> <li>• Graue Literatur: annual meeting proceedings of ASCO (2012, 2013), San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (2011, 2012)</li> </ul> <p>The primary outcome measures of interest included overall survival, progression-free survival, overall response, Clinical Benefit Rate, quality of life, and/or adverse events.</p> <p><b>Study Quality Assessment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Study quality was formally assessed for the studies identified.</li> <li>• design aspects related to the individual study quality were assessed by one reviewer and included factors such as blinding, allocation concealment, placebo control, intention to treat, funding sources, etc.</li> <li>• risk of bias is assessed as “low,” “intermediate,” or “high” for the identified evidence.</li> </ul> <p><b>LoE/GoR:</b> Definitions for Types of recommendation, Strengths of evidence Strengths of recommendation → Anhang</p> <p>Author’s disclosure of potential conflict of interest available</p> <p>At annual intervals, the Update Committee Co-Chairs and two Committee members designated by the Co-Chairs will determine the need for revisions to the guideline based on an examination of current literature.</p> <p><i>Hinweis zur LL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit der Literatur.</li> <li>• Aus der Literaturübersicht wurde die Beschreibung der relevante systematische Reviews zu den jeweiligen Empfehlungen extrahiert und unter der Überschrift „Clinical Evidence“ hinzugefügt.</li> </ul>
	<p>RECOMMENDATIONS FOR CHEMOTHERAPY AND TARGETED THERAPY FOR WOMEN WITH HER2-NEGATIVE (OR UNKNOWN) ADVANCED BREAST CANCER BASED ON STANDARDIZED RATINGS OF CLINICAL BENEFITS + HARMS (A), EVIDENCE STRENGTH (B), AND RECOMMENDATION STRENGTH (C)</p> <p>[1] Endocrine therapy, rather than chemotherapy, should be offered as the standard <u>first-line treatment</u> for patients with hormone receptor–positive advanced/metastatic breast cancer, except for immediately life threatening disease or if there is concern regarding endocrine resistance.</p> <p>A. The main benefit is less toxicity and better quality of life for the patient associated with endocrine therapy compared with chemotherapy (<b>potential benefit: high</b>). The harm is that metastatic disease could progress rapidly and prove fatal if there is no response, but the risk of this is low (<b>potential harm: low</b>).</p> <p>B. The quality of the evidence is intermediate, and is based on the NCCC systematic review.</p> <p>C. The <b>strength of this recommendation is strong</b> and is supported by the evidence and expert consensus.</p> <p><i>Qualifying statement: It should be noted that the basis for this recommendation is the relative likelihood of response to chemotherapy versus endocrine therapy and not the rapidity of response, for which there</i></p>

are no good data.

*Clinical Evidence:*

The prior systematic review<sup>3</sup> addressed the role of endocrine therapy compared with CT as first-line treatment for advanced hormone receptor–positive breast cancer. One high-quality systematic review<sup>4</sup> was used to form recommendations, which entailed an analysis of 10 randomized controlled trials (RCTs) comparing CT with endocrine treatments. In that review, no difference was found in OS, and no data were available on QoL or AEs, but the authors report that CT was associated with higher levels of toxicity, especially nausea, vomiting, and alopecia. They recommended endocrine therapy first unless disease was rapidly progressing, in which case CT was appropriate, as a fast response was medically necessary.

- [2] Sequential single-agent chemotherapy rather than combination therapy should be offered, although combination regimens may be considered for immediately life-threatening disease for which time may allow only one potential chance for therapy.

A. The benefit is less toxicity and better quality of life (**potential benefit: high**). The potential harm is for rapidly progressing, life-threatening disease to escape control if response to a single agent isn't achieved (**potential harm: high**). The main benefit is there is less toxicity and better quality of life for the patient associated with sequential single agent chemotherapy compared with combination chemotherapy (potential benefit: high). The harm is that metastatic disease could progress rapidly if there is no response, but the risk of this is low (potential harm: low).

B. The evidence quality is high, and includes a large RCT.

**C. The strength of this recommendation is strong.**

*Clinical Evidence from RCTs:*

An RCT comparing first-line sequential single-agent vs combination treatment reported by Sledge et al,<sup>5</sup> included a total of 731 patients randomly assigned to one of three arms: doxorubicin and paclitaxel together, doxorubicin until progression then paclitaxel, or paclitaxel until disease progression then doxorubicin. Tumor response rate and time to treatment failure (TTF) were significantly lower in either of the two sequential arms when compared with the combined therapy, but they did not differ from each other. There were, however, no significant differences between the duration of OS between arms, and the combination arm was associated with more severe adverse effects.

The NCCC review<sup>3</sup> also reported that combination regimens were associated with a survival benefit compared with single-agent regimens in the first-line setting, but noted that these conclusions were limited by lack of control for subsequent treatments and lack of QoL data. There is evidence from a pivotal trial reported by O'Shaughnessy et al,<sup>6</sup> as well as the two follow-up articles reported by Leonard et al<sup>7</sup> and Miles et al<sup>8</sup> that single-agent sequential therapy is likely no different from combination regimens, although combination regimens are associated with greater, and more severe, AEs.

*Clinical Evidence from SR:*

Combination therapy has demonstrated increases in treatment response rates,<sup>15,16</sup> but not in OS, compared with single agent regimens.

Study	Publication Type	Evidence Base	Main Findings
Butters et al, 2010 <sup>15</sup>	Systematic review	17 trials including 2,674 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In comparisons between two-drug combinations and three or more drug combinations, no differences were detected for OS or TTP, although differences were detected in ORR.</li> <li>• An increase in the number of drugs was associated with an increase in the incidence of adverse effects.</li> </ul>
Carrick et al, 2009 <sup>16</sup>	Systematic review	43 trial including 9,742 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• When comparing single-agent regimens with combination regimens, significant differences were detected in favor of combination regimens for OS, TTP, and ORR.</li> <li>• Combination regimens were associated with increases in adverse effects in white cell count, alopecia, nausea, and vomiting.</li> </ul>

[3] With regard to targeted agents, the role of bevacizumab is controversial, and this therapy should be considered (where available) with single-agent chemotherapy only when there is immediately life-threatening disease or severe symptoms, in view of improved response rates (similar to Recommendation 2 regarding the use of combination chemotherapy). It is recognized that there is not currently an approved indication for bevacizumab in the United States because the weight of evidence shows no significant survival benefit. Other targeted agents should not be used either in addition to, or as a replacement for, chemotherapy in this setting outside of a trial

- A. The benefit is improved disease control (**potential benefit: moderate**). The potential harms are unique toxicity, increased costs, and barriers to access (**potential harm: high**)
- B. The quality of the evidence is high and is supported by multiple trials.
- C. The strength of the recommendation is moderate and is based on both evidence and expert consensus.

*Qualifying statement: Bevacizumab added to single-agent chemotherapy improves response and progression-free survival but not overall survival*

*Clinical Evidence from SR:*

The addition of bevacizumab to CT has demonstrated improvements in objective response rate (ORR) and PFS<sup>17,26,28</sup> but not in duration of response<sup>17,26,28</sup> or OS. One study reported no differences in AEs associated with the addition of bevacizumab,<sup>26</sup> whereas another reported increased rates of hypertension.<sup>17</sup>

Study	Publication Type	Evidence Base	Main Findings
Petrelli et al, 2012 <sup>26</sup>	Meta-analysis	Two studies including 1,003 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Addition of bevacizumab to CT regimens resulted in significant increases in ORR and PFS.</li> <li>• No differences detected in duration of responses.</li> <li>• Addition of bevacizumab did not increase adverse events (in particular febrile neutropenia).</li> <li>• Bevacizumab should be investigated further in the second-line setting.</li> </ul>
Cuppone et al, 2011 <sup>17</sup>	Meta-analysis	Five RCTs including 3,841 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adding bevacizumab to first-line combination regimens significantly improved PFS but at a cost of significantly higher incidences of hypertension.</li> </ul>
Valachis et al, 2010 <sup>28</sup>	Meta-analysis	Five RCTs including 3,163 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adding bevacizumab to first-line combination regimens significantly improved PFS and ORR</li> </ul>

[4] No single agent has demonstrated superiority in the treatment of patients with advanced breast cancer, and there are several active agents appropriate for first-line chemotherapy. The evidence for efficacy is strongest for taxanes and anthracyclines. Other options include capecitabine, gemcitabine, platinum-based compounds, vinorelbine, and ixabepilone. Treatment selection should be based on previous therapy, differential toxicity, comorbid conditions, and patient preferences. Specifically, drugs for which clinical resistance has already been shown should not be reused

- A. The benefit is a patient-tailored approach with potential improvements in disease control and quality of life (**potential benefit: high**). The harm is the potential use of a less active agent (**potential harm: low**)
- B. The evidence quality supporting the activity of a number of single agents is high, but there is

insufficient evidence to support superiority of any single agent.

C. The strength of the recommendation is strong and is based on the available evidence and expert consensus

*Clinical Evidence from SR:*

Anthracyclines plus taxanes are no more effective than anthracyclines plus cyclophosphamides for any outcomes.<sup>29</sup>

Capecitabine has demonstrated superior median survival compared with cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil(CMF), with an acceptable toxicity profile,<sup>25</sup> and further benefits have been found when combining capecitabine with bevacizumab.<sup>19</sup>

Taxane combination regimens were superior to taxane monotherapy for TTP,<sup>13</sup> PFS,<sup>30</sup> and partial response<sup>30</sup> rates but not for OS. Furthermore, taxane monotherapy was associated with significantly fewer AEs, especially grade 3 and higher stomatitis and diarrhea.<sup>13,27,30</sup>

**Table 1.** Main Findings From Systematic Reviews and/or Meta-Analyses

Study	Publication Type	Evidence Base	Main Findings
C'Shaughnessy et al, 2012 <sup>25</sup>	Systematic review	Seven prospective studies including 1,813 patients and four retrospective studies including 1,087 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● First-line capecitabine monotherapy demonstrated superior median survival compared with CMF combination therapy; all other comparisons for efficacy were nonsignificant.</li> <li>● Capecitabine monotherapy (1,000 mg/m<sup>2</sup> twice daily, for 14 d of a 21-d cycle) has proven efficacy in the first-line setting with acceptable adverse effects (lower myelosuppression), allowing for further cycles.</li> </ul>
Belfiglio et al, 2012 <sup>13</sup>	Meta-analysis	Three RCTs including 1,313 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Comparisons made between docetaxel monotherapy and combinations including docetaxel detected superior TTP with the combination arms, but no differences in ORR or OS.</li> <li>● Combination docetaxel treatment was associated with higher incidences of grade 3 diarrhea and stomatitis.</li> </ul>
Xu et al, 2011 <sup>30</sup>	Meta-analysis	Four RCTs including 2,343 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Comparisons made between taxane monotherapy and combinations including taxanes detected superior PFS and PR with the combination arms, but no differences were detected in 1-yr survival, clinical benefit rate, or CR.</li> <li>● Monotherapy was associated with significantly lower stomatitis and diarrhea.</li> </ul>
Vriens et al, 2011 (SABCS abstract) <sup>29</sup>	Meta-analysis	Five RCTs in the metastatic setting (of 10 RCTs total), No. of patients NR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pooling five RCTs that compared an anthracycline plus a taxane with an anthracycline plus a cyclophosphamide detected no difference in OS.</li> <li>● No difference in efficacy was detected between taxanes and cyclophosphamide.</li> </ul>
Piccart-Gebhart et al, 2008 <sup>27</sup>	Systematic review with meta-analysis	11 RCTs including 3,953 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pooling trials comparing taxanes against combinations of taxanes plus anthracyclines found: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Single-agent taxane regimens were superior to single-agent anthracycline regimens for OS and ORR, but demonstrated inferior PFS.</li> <li>● Combination regimens with taxanes demonstrated superior ORR and PFS, but inferior OS.</li> </ul> </li> </ul>
Jassem et al, 2009 <sup>19</sup>	Systematic review	Five RCTs including 1,178 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● No RCT reported an OS difference between arms.</li> <li>● Gemcitabine plus vinorelbine demonstrated superior PFS compared with vinorelbine alone.</li> <li>● Capecitabine plus bevacizumab demonstrated superior ORR compared with capecitabine alone.</li> <li>● Median OS for these patients typically remained &lt; 16 mo.</li> </ul>

[6] Chemotherapy regimens should not be specifically tailored to different breast cancer subtypes (eg, triple negative, lobular) at the present time due to the absence of evidence proving differential efficacies. In addition, in vitro chemoresistance assays should not be used to select treatment

A. The benefits are not omitting potentially efficacious treatment and cost-saving on in vitro assays (**potential benefit: high**)

B. Current evidence shows no convincing basis for either of these approaches

C. The strength of this recommendation is moderate, and is supported by expert consensus

*Qualifying statement: This recommendation will need to be modified if ongoing or future research addressing this important issue suggests benefits of tailoring*

[7] Second- and later-line therapy may be of clinical benefit and should be offered as determined by previous treatments, toxicity, coexisting medical conditions, and patient choice. As with first-line treatment, no clear evidence exists for the superiority of one specific drug or regimen. Active agents include those active in first-line treatment.

A. The benefit is further chance of disease control and symptomatic improvement (potential benefit: high). The harm is toxicity (potential harm: high).

B. The quality of the evidence ranges from high to low as reported in multiple randomized trials.

C. The strength of the recommendation is strong and is based on expert consensus

*Qualifying statement: The most convincing data are for eribulin based on survival superiority against best standard treatment in a recent large RCT,*

*but there is a lack of good comparative data between these various agents.*

- [8] Palliative care should be offered throughout the continuum of care. As there are diminishing returns with later lines of chemotherapy, clinicians should also offer best supportive care without further chemotherapy as an option.

A. The benefits include a patient-centered approach emphasizing quality of life (**potential benefit: high**). The main harm is fear of abandonment and giving up hope, which can be addressed by effective communication and appropriate end-of-life planning (**potential harm: moderate**).

B. The quality of the evidence is intermediate and is supported by several RCTs in patients with advanced cancer.

C. The strength of the recommendation is strong and is supported by evidence, expert consensus, and another independent expert consensus.<sup>9</sup>

*Qualifying statement: Evidence suggests that response to second and subsequent lines of chemotherapy is strongly influenced by response to earlier treatment; patients whose disease has failed to respond to up to two initial lines of treatment are less likely to respond to a third or subsequent line.*<sup>10</sup>

- [9] As there is no cure yet for patients with advanced breast cancer, clinicians should encourage all eligible patients to enroll onto clinical trials. This should include the option of phase II and even targeted phase I trials before all standard lines of therapy have been used, in the absence of immediately life-threatening disease.

A. The benefits are more patients will be directed to clinical studies providing treatment benefits to them, and the medical community will benefit from more research to improve treatments available and on which to base treatment decisions. The potential harm is patients will receive inferior treatment.

B. There is no strong evidence to suggest this approach might impair outcome.

C. The strength of this recommendation is strong and based on expert consensus.

#### Literatur:

<sup>3</sup> National Collaborating Centre for Cancer (UK): Advanced breast cancer: Diagnosis and treatment. Cardiff, United Kingdom, National Collaborating Centre for Cancer (UK), 2009, pp 90-332

<sup>4</sup> Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2, 2003

<sup>5</sup> Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as frontline chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 21:588-592, 2003

<sup>6</sup> O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol 20:2812-2823, 2002

<sup>7</sup> Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, et al: Detailed analysis of a randomized phase III trial: Can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? Ann Oncol 17:1379-1385, 2006

<sup>8</sup> Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, et al: Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: Analysis of therapy in a randomized phase III trial. Clin Breast Cancer 5:273-278, 2004

<sup>9</sup> Smith et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol 30:880-887, 2012

<sup>10</sup> Banerji et al: Factors determining outcome after third line chemotherapy for metastatic breast cancer. Breast 16: 359-366, 2007

<sup>13</sup> Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, et al: Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 138:221-229, 2012

<sup>15</sup> Butters DJ, Ghersi D, Wilcken N, et al: Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD003368, 2010

<sup>16</sup> Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD000372, 2009

<sup>17</sup> Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, et al: Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. J Exp Clin Cancer Res 30:54, 2011

<sup>19</sup> Jassem J, Carroll C, Ward SE, et al: The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic



	<p>review. Eur J Cancer 45:2749-2758, 2009</p> <p><sup>25</sup> O'Shaughnessy JA, Kaufmann M, Siedentopf F, et al: Capecitabine monotherapy: Review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer. Oncologist 17:476-484, 2012</p> <p><sup>26</sup> Petrelli F, Barni S: Bevacizumab in advanced breast cancer: An opportunity as second-line therapy? Med Oncol 29:1-4, 2012</p> <p><sup>27</sup> Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al: Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 26:1980-1986, 2008</p> <p><sup>28</sup> Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, et al: Bevacizumab in metastatic breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat 122:1-7, 2010</p> <p><sup>29</sup> Vriens B, Lobbezoo D, Voogd A, et al: P5-18-06: Taxanes and cyclophosphamide are equally effective in breast cancer: A meta-analysis of ten phase III trials in early and advanced disease. Cancer Res 71, 2012 (suppl 3; abstr P5-18-06)</p> <p><sup>30</sup> Xu HB, Xu Q, Li L: A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 137:1005-1013, 2011</p>		
<p><b>NICE, 2009 [25].</b></p> <p>Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment</p> <p>Issued: February 2009 last modified: August 2017. NICE (CG81)</p> <p><b><u>Hinweis:</u></b> Die Empfehlungen der LL-Version aus 2009 wurden 2015 auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Die nächste Überprüfung ist für 2017 geplant.</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?</p> <hr/> <p><b>Methodik/Grundlage der Leitlinie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Metaanalysen und RCTs)</li> <li>• Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens</li> <li>• Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."</li> <li>• Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008</li> </ul> <p>Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom November 2015: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde</p> <p>Aktualisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5</li> <li>• Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.</li> </ul> <hr/> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Systemic disease-modifying therapy</b></p> <p><i>Recommendations</i></p> <table border="1" data-bbox="454 1989 1380 2031"> <tr> <td data-bbox="454 1989 550 2031">1.3.1</td> <td data-bbox="550 1989 1380 2031">Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of</td> </tr> </table>	1.3.1	Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of
1.3.1	Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of		

	patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]
1.3.2	Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]
1.3.3	For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]
<b>Qualifying statement:</b> These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus.	
<b>Clinical Evidence:</b> Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006).  Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.	
<b>Endocrine Therapy</b>	
<i>Recommendations</i>	
1.3.4	Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to: <ul style="list-style-type: none"> <li>• postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy</li> <li>• postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]</li> </ul>
<b>Qualifying statement:</b> These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).	
1.3.5	Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]
1.3.6	Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]
<b>Qualifying statement:</b> These recommendations are based on one moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in pre-menopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal endocrine management	

of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.

**Clinical Evidence:**

The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts.

- Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 98(18): 1285–1291.
- Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFACT. *J Clin Oncol* 26: 1664–1670.
- Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(1): 19–29.
- Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. *Breast Cancer Res Treat* 106: 97–103.

Pre-menopausal women with metastatic breast cancer experienced no significant difference in tumour response or survival between ovarian ablation and tamoxifen as first-line therapy. Exemestane and toremifene as first-line combination therapy resulted in similar tumour response and survival compared with letrozole alone.

Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain.

- Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 104: 236–239 –nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben)

Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.

A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with

tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.

One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall survival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.

A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (ovariectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

**Chemotherapy**

*Recommendations*

1.3.8	On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy. [2009]
-------	--

**Qualifying statement:** These recommendations are based on limited randomised trial evidence and GDG consensus

1.3.9	Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity. [2009]
-------	---

**Qualifying statement:** This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.

**Clinical evidence**

*Combination versus sequential chemotherapy*  
 Evidence for comparing single chemotherapy with sequential chemotherapy comprised five RCTs (Creech et al. 1979; Chlebowski et al. 1979; Sledge et al. 2003; Smalley et al. 1976 and Baker et al. 1974) and one observational study (Chlebowski et al. 1989). The older studies were not always very stringently reported. Two small, poor quality trials (Baker et al. 1974 and Creech et al. 1979) found no significant difference in tumour response, response duration, time to progression or overall survival when chemotherapy agents were given together or sequentially (on disease progression).

Two other studies (Chlebowski et al. 1979 and Smalley et al. 1976) and a

retrospective analysis of their data (Chlebowski et al. 1989) showed that whilst combined therapy resulted in superior tumour response and apparently significantly longer median overall survival, follow-up revealed that long term survival was no different between study arms.

One large RCT (Sledge et al. 2003) demonstrated that combining anthracycline and taxane, rather than giving the drugs sequentially in either order, resulted in a better tumour response and superior time to progression but did not improve median overall survival.

Consistently, adverse events due to combined therapy were reported as being more numerous or of greater severity than those experienced with single agents.

*Combined versus single chemotherapy regimes*

Evidence for comparing single chemotherapy with combined chemotherapy comprised one very high quality systematic review (n > 7,000 study participants) (Carrick et al. 2005) a more modest systematic review (Takeda et al. 2007) three RCTs (Eijertsen et al. 2004; Pacilio et al. 2006 and Martin et al. 2007) and two post-study papers published from the pivotal trial by O’Shaughnessy et al. 2002 (Leonard et al. 2006 and Miles et al. 2004).

Good evidence suggests that the relative risk of death was significantly reduced for patients given combined chemotherapy agents compared with single drugs as first- or second-line treatment. The advantage was greatest for combinations which did not include their comparator. Combined therapies containing anthracyclines or alkylating agents were significantly better at reducing the relative risk of death whereas taxanes did not improve survival as part of a combined therapy.

RCT evidence from three trials showed that first-line treatment with combined therapies including an anthracycline and/or taxane compared with the same anthracycline or taxane, provided no survival advantages but were associated with higher levels of adverse events.

Quality of life outcomes were equivocal. Similarly, a small RCT compared second-line (or higher) combined therapy of vinorelbine and gemcitabine with vinorelbine alone and reported no significant difference in overall survival between arms but more adverse events with combined therapy. In contrast, a post-study analyses of long term patient outcomes from a trial of capecitabine (CAP) and docetaxel (DOC) vs DOC alone showed that either combined or sequential therapy with the two agents was significantly better in terms of survival than receiving DOC alone.

Although considerable data were published within systematic reviews about comparison of adverse events and quality of life between combined and single agent regimes the findings were equivocal across studies.

*Hinweise FB:* Die folgende Empfehlung zur Therapiesequenz basiert auf gesundheitsökonomischer Evidenz (siehe qualifying statement):

1.3.10	<p>For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic chemotherapy should be offered in the following sequence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• first line: single-agent docetaxel</li> <li>• second line: single-agent vinorelbine or capecitabine</li> <li>• third line: single-agent capecitabine or vinorelbine</li> </ul>
--------	---

(whichever was not used as secondline treatment). [2009]

**Qualifying statement:** This recommendation was based on the findings of a health economic analysis that compared the cost-effectiveness of various sequences of single-agent and combination chemotherapy regimens, for patients who are anthracycline resistant or for whom anthracycline therapy is contraindicated....

### **Clinical evidence**

#### **Vinorelbine**

The level of evidence on the use of vinorelbine (VIN) as a monotherapy or in combination with other agents is generally of very poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II trials or small RCTs.

#### **Vinorelbine monotherapy**

One small, statistically underpowered RCT (Pajk et al. 2008) compared VIN with capecitabine (CAP) in a small number of heavily pre-treated women and reported no significant difference in response or survival outcomes but more adverse events (particularly neutropenia) in the VIN group. Two poor quality phase II studies evaluated VIN for women with metastatic disease (Udom et al. 2000 and Zelek et al. 2001) finding that as second- or thirdline treatment response rates of up to 41%, response duration of 4 months and time to progression of ~2.75 months were reported.

#### **Vinorelbine combined therapy**

Two poor to moderate quality RCTs tested VIN in combination with 5'-fluorouracil (5'-FU) vs docetaxel (DOC) (Bonnetterre et al. 2002) or gemcitabine (GEM) vs VIN (Martin et al. 2007). VIN and 5'-FU combined resulted in similar treatment outcomes as DOC monotherapy but with a higher incidence of neutropenia. VIN and GEM resulted in superior progression-free survival, but not significantly different overall survival or response duration, compared with VIN alone. Thirteen poor to moderate quality phase II, non-comparative, studies described VIN combined with: trastuzumab (TRZ) (Burstein et al. 2003; Chan et al. 2006; Jahanzeb et al. 2002; Bartsch et al. 2007; De Maio et al. 2007 and Catania et al. 2007b), CAP (Ghosn et al. 2006 and Davis 2007), DOC (Mayordomo et al. 2004), GEM (Ardavanis et al. 2007 and Colomer et al. 2006), 5'-FU (Stuart 2008), mitozantrone (Onyenadum et al. 2007), cisplatin followed by DOC (Shamseddine et al. 2006) and CAP followed by DOC (Ghosn et al. 2008). For all phase II combination studies, the overall tumour response rates ranged from 33-75%, median overall survival from 13-35.8 months, median response duration from 2.6-17.5 months, median time to progression (reported in two studies) from 6.6-8.6 months and median progression-free survival (reported in two studies) from 9.6-9.9 months. The most commonly reported adverse events attributed to VIN were neutropenia, nausea and vomiting and alopecia.

#### **Taxanes**

There was good quality evidence on the use of taxanes as first- or second-line monotherapy or in combination, comprising a high quality Cancer Care Ontario guideline (Verma et al. 2003), two good systematic reviews (Ghersli et al. 2005 and Bria et al. 2005) and four RCTs (Lin et al. 2007; Cassier et al. 2008; Bontenbal et al. 2005 and Jones et al. 2005). The total patient number exceeded 15,000.

Anthracycline naïve women did not derive any benefit from paclitaxel (PAC) as first line monotherapy compared with controls. A large systematic review (Verma et al. 2003) found that for anthracycline naïve patients, when taxanes were added to anthracycline based regimes, there were no significant differences in time to progression (TTP) or overall survival (OS)

	<p>but tumour response was significantly improved. However, PAC and doxorubicin (DOX) combined therapy resulted in superior median OS and TTP compared with 5'-FU, DOX and cyclophosphamide (FAC) combined. There was no evidence to suggest a significant difference in quality of life between DOC and PAC when either was combined with anthracycline as first-line therapy. One moderate RCT (Bontenbal et al.2005) demonstrated that DOX and DOC combined therapy in first line treatment of advanced disease resulted in superior tumour response and clinical benefit, when compared with FAC. Time to event analyses also showed significant reductions in the risk of death and time to progression with AT therapy compared to FAC but there were more reports of febrile neutropenia with FAC.</p> <p>Meta-analysis demonstrated significant improvements in TTP, tumour response and time to treatment failure in favour of taxane containing regimes compared with non-taxane containing regimes and a borderline advantage in OS. However, statistical significance for OS and TTP was lost when only first-line therapy with taxanes was considered. Taxanes and taxane-containing regimes were reported to have a higher incidence of neurotoxicity and leukopenia but fewer cases of nausea and vomiting than controls.</p> <p>PAC monotherapy was preferable to mitomycin in terms of TTP but not other outcomes. DOC monotherapy correlated with improved OS (compared with combined mitomycin and vinblastine) and improved TTP and tumour response compared with several other multi-agent therapies. Good RCT data (Jones et al. 2005) demonstrated a significant advantage in OS, TTP and response duration for patients on DOC versus PAC monotherapy although the tumour responses were similar. Another RCT (Cassier et al. 2008) found no significant differences in efficacy or survival outcomes between PAC and DOC as first-line therapy combined with DOX then given as monotherapy</p> <table border="1" data-bbox="454 1108 1380 1288"> <tr> <td data-bbox="454 1108 566 1288">1.3.11</td> <td data-bbox="566 1108 1380 1288">Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate[4]. [2009]</td> </tr> </table> <p><b>Qualifying statement:</b> This recommendation is from 'Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer', NICE technology appraisal guidance 116 (2007). It was formulated by the technology appraisal and not by the guideline developers It has been incorporated into this guideline in line with NICE procedures for developing clinical guidelines, and the evidence to support the recommendation can be found at <a href="http://www.nice.org.uk/TA116">www.nice.org.uk/TA116</a>.</p>	1.3.11	Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate[4]. [2009]
1.3.11	Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate[4]. [2009]		
<p><b>Wildiers H et al., 2013 [36].</b></p> <p><b>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</b></p> <p>Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up (KCE Reports 143 – 3rd</p>	<p>This guideline was the result of collaboration between the College of Oncology and the KCE and covered a broad range of topics: diagnosis, staging, treatment, reconstructive surgery, supportive therapy and follow up. It primarily concerned women with invasive early or advanced breast cancer.</p> <p>The KCE is a federal institution which is financed for the largest part by INAMI/RIZIV, but also by the Federal Public Service of Health, food chain safety and environment, and Federal Public Service of social security. The development of clinical practice guidelines is part of the legal mission of the KCE.</p> <p>A clinical practice guideline (CPG) on the management of breast cancer was firstly published in 2007<sup>1</sup>, and completely updated in 2010<sup>2</sup>.</p> <p><sup>1</sup> Christiaens et al. Support scientifique du Collège d'Oncologie: un guideline pour la prise en charge du cancer du sein. Brussels: Centre fédéral d'expertise des soins de santé; 2007. Good Clinical Practices (GCP) 63B</p>		

EDITION)

<sup>2</sup> Cardoso et al. Soutien scientifique au Collège d'Oncologie: mise à jour des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du sein. Brussels: Centre Fédéral d'expertise des Soins de santé; 2010. Good Clinical Practices (GCP) KCE report 143

Methodik

- A broad search of electronic databases (Medline, PreMedline, EMBASE), specific guideline websites and websites of organisations in oncology ... was conducted. (until 2010, update einiger Fragestellungen in 2013))
  - quality appraisal: AGREE for clinical practice guidelines, checklists of the Dutch Cochrane Centre for original studies

Formulation of recommendations:

**Table 7 - GRADE levels of evidence quality and strength of recommendations (version applicable to the 2010 KCE guideline).**

Grade	Description
1A	Strong recommendation based on high level of evidence
1B	Strong recommendation based on moderate level of evidence
1C	Strong recommendation based on low or very low level of evidence
2A	Weak recommendation based on high level of evidence
2B	Weak recommendation based on moderate level of evidence
2C	Weak recommendation based on low or very low level of evidence

**Table 8 - Strength of recommendations according to the GRADE system (version applicable to the 2013 KCE guideline update).**

Grade	Definition
<b>Strong</b>	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects ( <i>the intervention is not to be put into practice</i> )
<b>Weak</b>	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention probably is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects ( <i>the intervention probably is not to be put into practice</i> )

**Table 9 - Factors that influence the strength of a recommendation.**

Factor	Comment
<b>Balance between desirable and undesirable effects</b>	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
<b>Quality of evidence</b>	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted
<b>Values and preferences</b>	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
<b>Costs (resource allocation)</b>	The higher the costs of an intervention—that is, the greater the resources consumed—the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted

Funding and declaration of interest: Although the development of the guidelines is paid by KCE budget, the sole mission of the KCE is providing scientifically valid information. The KCE has no interest in companies (commercial or not, e.g. hospital, university), associations (e.g. professional association, syndicate), individuals or organisations (e.g. lobby group) on which the guidelines could have a positive or negative impact (financial or other). All clinicians involved in



the GDG or the peer-review process completed a declaration of interest form.

Recommendations -Treatment of metastatic breast cancer:

### **Systemic treatment**

#### Endocrine therapy and ER antagonists

##### Recommendation

- In premenopausal women with hormone receptor-positive or hormone receptor-unknown metastatic breast cancer, suppression of ovarian function in combination with tamoxifen is the first-line hormonal therapy of choice (**1A evidence**).
- In postmenopausal women with hormone receptor-positive or hormone receptor-unknown metastatic breast cancer, first-line treatment consists of third-generation aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane) or Tamoxifen. In the choice of the agent, the adjuvant endocrine therapy received should be taken into consideration. As second-line treatment, a third generation aromatase inhibitor or Fulvestrant is recommended (**1A evidence**).
- Fulvestrant may be considered as an alternative to third generation aromatase inhibitors for metastatic breast cancer in postmenopausal women with hormone receptor-positive (ER+ and/or PgR+) breast cancer that has recurred after prior adjuvant tamoxifen therapy or progressed during prior tamoxifen therapy for advanced disease (**1B evidence**).

##### Clinical evidence:

A meta-analysis of 4 RCTs found a significant survival benefit (HR 0.78, p=0.02) and progression-free survival benefit (HR 0.70, p=0.0003) in favour of the combined treatment <sup>214</sup>.

In a recent systematic review including 6 RCTs, aromatase inhibitors were found to have a clear advantage in overall response rate, clinical benefit, and time to progression over tamoxifen as first-line hormonal treatment in postmenopausal patients with metastatic breast cancer <sup>215</sup>. Overall survival did not differ significantly. These results confirm the recommendations of CBO <sup>66</sup>, the German Cancer Society <sup>17</sup>, Cancer Care Ontario <sup>216</sup> and the Central European Cooperative Oncology Group <sup>204</sup>. However, tamoxifen remains an acceptable alternative as first-line treatment. Based on data from RCTs, following tamoxifen failure, the use of a third generation aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole, exemestane) or fulvestrant are recommended for second-line treatment for postmenopausal patients with HR-positive metastatic breast cancer based upon the more favourable side-effect profile <sup>204, 216</sup>.

Flemming et al. <sup>217, 218</sup> reported results from two phase III, multicentre RCTs comparing fulvestrant versus anastrozole in patients with prior metastatic or adjuvant endocrine therapy. No significant differences were observed between fulvestrant and anastrozole therapy arms for time-to-progression (primary endpoint), objective response rate, time-to-treatment failure, clinical benefit, and overall survival (median follow-up ranging from 15.1 to 27.0 months). No significant differences in tolerability measures were identified between therapy arms with the exception of a higher incidence of joint disorders (including arthralgia, arthrosis, and arthritis) for patients treated with anastrozole (12.8% vs. 8.3%, p = 0.0234).

Flemming et al. <sup>217, 218</sup> also reported the results of the Evaluation of Faslodex versus Exemestane Clinical Trial (EFFECT) (n = 693) <sup>219</sup> comparing fulvestrant with exemestane in women with HR-positive breast cancer recurring after prior adjuvant non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) therapy (during or within 6

months of discontinuation) or progressing during prior NSAI therapy for advanced disease. At a median follow-up of 13 months, there were no significant differences for median time-to-progression (primary endpoint), objective response rate, clinical benefit rate, or duration of response. Fulvestrant and exemestane were both well tolerated, with no significant differences noted across any adverse events.

#### References:

- <sup>204</sup>. Beslija S et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2007;18(2):215-25.
- <sup>214</sup>. Klijn JG et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):343-53.
- <sup>215</sup>. Ferretti G et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer*. 2006;94(12):1789-96.
- <sup>216</sup>. Eisen A, Prichard K, Johnston M, Oliver T, Breast Cancer Disease Site Group. Role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Toronto: Cancer Care Ontario; 2003.
- <sup>217</sup>. Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for Systemic Therapy of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: Guideline Recommendations. Toronto: Cancer Care Ontario; 2008. Evidence-based Series #1-13: Section 1
- <sup>218</sup>. Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2009;115(2):255-68.
- <sup>219</sup>. Chia S, Gradishar W. Fulvestrant vs exemestane following nonsteroidal aromatase inhibitor failure: first overall survival data from the EFECT trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(Suppl 1):S115, A2091.

#### Chemotherapy

##### Recommendation

- Chemotherapy for patients with metastatic breast cancer is indicated for the following conditions (**expert opinion**):
  - hormone-refractory or HR– tumours
  - rapidly progressive disease or symptomatic disease
  - life-threatening disease (e.g. diffuse lung or liver metastases, massive bone marrow metastases with pancytopenia)
- The choice between polychemotherapy and sequential single-agent chemotherapy should take into account the prognosis, performance status, need for rapid symptom control and toxicity profiles, with the ultimate goal of optimizing quality and quantity of life (**expert opinion**).
  - Anthracycline- and/or taxane-based regimens are to be preferred as first-line treatment (**1A evidence**).
  - In patients with anthracycline resistance or failure and who are taxane-naïve, and are considered for further chemotherapy, taxane-based treatment (monotherapy or combination of a taxane with gemcitabine or capecitabine) should be used, taking into account quality of life, toxicity, characteristics of the disease and the ease of administration (**1A evidence**).

##### Clinical evidence:

Multiple systematic reviews exist evaluating different chemotherapy regimens for women with metastatic breast cancer <sup>175, 220-222</sup>

A systematic review of 43 randomized trials (n = 9 742 women) suggests that polychemotherapy is associated with higher response rates and longer progression-free survival and a modest improvement in overall survival compared to single-agent treatment, but produces more adverse events including a decrease in white blood cell count, increased hair loss and nausea and vomiting <sup>220</sup>. On the other hand, the only major RCT <sup>223</sup> comparing sequential monotherapies with combined anthracyclines and taxanes did not demonstrate improved survival or quality of life with the latter approach, despite increased response rates <sup>204</sup>.

The combined use of anthracyclines and taxanes increased objective response

rate and time-to-progression in some trials. Moreover, overall survival was improved in two RCTs <sup>225, 226</sup>

Polychemotherapy compared to single-agent therapy obtained slightly superior results in overall survival in metastatic breast cancer women pretreated with anthracycline. In one phase III trial <sup>227</sup>, the combination of capecitabine plus docetaxel resulted in significantly superior efficacy in time-to-disease progression (HR 0.65; 95%CI 0.54-0.78; median, 6.1 vs. 4.2 months), overall survival (HR 0.77; 95%CI 0.63-0.94; median, 14.5 vs. 11.5 months), and objective tumour response rate (42% vs. 30%,  $p=0.006$ ) compared with docetaxel. The combination resulted in significantly increased hematologic and non-hematologic toxicity. Another randomized phase III trial compared paclitaxel plus gemcitabine with paclitaxel <sup>228</sup>. The combination regimen was associated with an improved overall survival (18.6 months versus 15.8 months; log-rank  $p = 0.0489$ , with an adjusted Cox hazard ratio of 0.78 [95% CI 0.64-0.96;  $p = 0.0187$ ]), a longer time-to-progression (6.14 vs. 3.98 months; log-rank  $p = 0.0002$ ) and a better response rate (41.4% vs. 26.2%;  $p = 0.0002$ ). The gemcitabine/paclitaxel arm was also associated with increased pain relief and better quality of life. However, there was more grade 3 to 4 neutropenia on combined therapy and grade 2 to 4 fatigue and neuropathy were slightly more prevalent. Data from these two RCTs demonstrated that the combination of a taxane with capecitabine or gemcitabine is superior to taxane alone in increasing overall survival in patients with metastatic breast cancer <sup>204</sup>.

A randomized phase III trial compared docetaxel plus gemcitabine with docetaxel plus capecitabine and showed similar efficacy in terms of progression-free survival (median PFS was 8.05 months [95% CI, 6.60 to 8.71] for docetaxel plus gemcitabine and 7.98 [95% CI, 6.93 to 8.77] for docetaxel plus capecitabine), tumour response rate (32% in both arms) and overall survival. Time-to-failure was longer and non-hematologic toxicity was significantly lower in the docetaxel plus gemcitabine arm <sup>229</sup>. However, severe hematologic toxicity rates (grades 3 to 4 leukopenia) were higher in docetaxel plus gemcitabine group (78% vs. 66%;  $p=0.025$ ), as was the transfusion rate (docetaxel plus gemcitabine, 17%; docetaxel plus capecitabine, 7%;  $p=0.0051$ ).

#### References:

<sup>175</sup> Farquhar et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD003142.

<sup>220</sup> Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer (Review). 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2.* Art. No.: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.pub3.

<sup>221</sup> Carrick et al. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD003374.

<sup>222</sup> Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005(2):CD003372.

<sup>223</sup> Sledge GW ND, Bernardo P et al Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003;21:588-92.

<sup>224</sup> Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(17):1174-81.

<sup>225</sup> Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;91:1466-71.

<sup>226</sup> Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:1707-15.

<sup>227</sup> O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002;20:2812-23.

<sup>228</sup> Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3950-7.

<sup>229</sup> Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1753-60.

## Biological therapy

Bevacizumab:

### Recommendation

- In women with metastatic breast cancer, adding bevacizumab to a systemic chemotherapy, either in first-line or in second-line therapy, cannot be recommended (**weak recommendation**).

### Clinical Evidence

Wagner et al:

- evaluated overall survival, progression-free survival and harms of VEGF-targeting therapies in patients with hormone-refractory or hormone-receptor negative metastatic breast cancer
- search of the electronic databases until September 8, 2011.
- overall risk of bias of this review was considered as low
- total number of seven RCTs, data from one register, and five ongoing trials examining the effect of bevacizumab in combination with chemotherapy
- Five of the included RCTs addressed (predominantly) HER-2 negative patients (with a maximum of 4% HER-2 positive patients)
- Overall survival did not differ significantly between the groups with and without bevacizumab, neither in first-line chemotherapy (HR=0.93; 95%CI 0.84-1.04), nor in second-line chemotherapy (HR=0.90; 95%CI 0.71-1.14) in HER-2 negative patients.
- Progression-free-survival was significantly better after treatment with bevacizumab in both first-line (HR=0.67; 95%CI 0.61-0.73) and second-line chemotherapy (HR=0.78; 95%CI 0.64-0.93).
- Significantly higher rates of grade 3/4 adverse events (OR=1.77; 95%CI 1.44-2.18) and serious adverse events (OR=1.41; 95%CI 1.13-1.75) were observed in patients treated with bevacizumab.

### Conclusions

Among women with HER-2 negative metastatic breast cancer, treated with bevacizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone:

- A difference in overall survival between bevacizumab in combination with first-line chemotherapy and first-line chemotherapy alone could neither be demonstrated nor refuted (Wagner 2012; **low level of evidence**).
- A difference in overall survival between bevacizumab in combination with second-line chemotherapy and second-line chemotherapy alone could neither be demonstrated nor refuted (Wagner 2012; **moderate level of evidence**).
- It is plausible that bevacizumab in combination with first-line chemotherapy has a positive effect on progression free survival as compared to first-line chemotherapy alone (Wagner 2012; **moderate level of evidence**).
- It is demonstrated that bevacizumab in combination with second-line chemotherapy has a positive effect on progression free survival in women with HER-2 negative metastatic breast cancer as compared to second-line chemotherapy alone (Wagner 2012; **high level of evidence**).
- It is plausible that bevacizumab in combination with first-line chemotherapy leads to more grade 3 or higher adverse events as compared to first-line chemotherapy alone (Wagner 2012; **moderate level of evidence**).
- There are indications that bevacizumab in combination with first or second-line chemotherapy leads to more serious adverse events as compared to first or second-line chemotherapy alone (Wagner 2012; **low level of evidence**).

### References

Wagner et al. Vascularendothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD008941.

### Treatment of locoregional relapse

#### Recommendations:

- A local recurrence in the thoracic wall should be treated preferentially with surgery and adjuvant radiotherapy whenever possible (1C evidence).
- A local recurrence after breast-conserving treatment should be treated by mastectomy (1C evidence).
- Systemic treatment for a completely excised locoregional recurrence should be discussed on a case by case basis in the multidisciplinary team meeting (expert opinion).

#### Clinical Evidence

Few trials exist on the use of systemic treatment for a locoregional recurrence that has been completely excised<sup>66</sup>.

#### References:

<sup>66</sup> Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) en Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC), V. Zuiden (Eds). Richtlijn Behandeling van het mamma-carcinoom 2005. Alphen aan den Rijn: 2005.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2013 [28].</b></p> <p>Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy</p> <p>Technology appraisal guidance TA 295</p>	<p><b>1 Guidance</b></p> <p><b>1.1</b> Everolimus, in combination with exemestane, is not recommended within its marketing authorisation for treating postmenopausal women with advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative hormone-receptor-positive breast cancer that has recurred or progressed following treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor.</p>	
	Evidence for clinical effectiveness	
	Availability, nature and quality of evidence	The Committee concluded that the indirect treatment comparison that estimated the clinical effectiveness of everolimus plus exemestane compared with fulvestrant should be regarded with caution.
		The Committee noted that the TAMRAD trial did not compare everolimus within its licensed indication (that is, in combination with exemestane) with tamoxifen. The Committee noted that no conclusions on the effectiveness of everolimus plus exemestane compared with tamoxifen were possible.
		The Committee concluded that the 'naive chained indirect analysis', which estimated the clinical effectiveness of everolimus plus exemestane compared with chemotherapy relied on untested assumptions and on a systematic review that included studies that no longer reflect clinical practice
	Relevance to general clinical practice in the NHS	The Committee heard from the clinical specialists that the BOLERO-2 trial population represented patients who would be offered everolimus plus exemestane in the UK.
	Uncertainties generated by the evidence	The Committee agreed that the immaturity of the overall survival data from the BOLERO-2 trial generated considerable uncertainty associated with the longer-term benefits of everolimus plus exemestane.
		The Committee concluded that there was considerable uncertainty about the validity of the comparison of everolimus plus exemestane with tamoxifen, but noted previous conclusions that, of the endocrine therapies, the comparison of everolimus plus exemestane with exemestane alone was the most relevant to the appraisal.
		The Committee concluded that it was not possible to make robust comparisons between everolimus plus exemestane and chemotherapies based on the available evidence.
	Are there any clinically relevant subgroups for which there is evidence of differential effectiveness?	The Committee noted that, although the manufacturer included no plans to test for interaction in its statistical analysis plan, it had stated that it had not identified any statistically significant differences in progression-free survival between subgroups.
Estimate of the size of the clinical effectiveness including strength of supporting evidence	The Committee concluded that everolimus plus exemestane is effective in prolonging progression-free survival compared with exemestane alone.	
	The Committee agreed that the immaturity of the overall survival data resulted in considerable uncertainty associated with the longer-term benefits of everolimus plus exemestane.	

<p><b>CADTH, 2013 [4].</b></p> <p>Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Everolimus (Afinitor) for Advanced Breast Cancer</p>	<p><b>Conclusion:</b> The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit to the combination of everolimus and exemestane in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive , HER 2 negative, metastatic breast cancer who have previously been exposed to a non-steroidal aromatase inhibitor (e.g anastrozole, letrozole) and who have a good performance status (0-2. This recommendation is based on a planned interim analysis of a single phase III randomized placebo-controlled international study (BOLERO-2). While there was a statistically and clinically significant improvement in progression free survival (the primary endpoint of this study), the data are too immature to report on overall survival. The clinical panel acknowledges this recommendation is based on statistical and clinical benefit of PFS and delay in deterioration of QOL. There was however more toxicity associated with the combination of everolimus and exemestane although this did not appear to have a negative impact on quality of life as measured in this study. Patients receiving this therapy should be monitored closely by a health care team familiar with the toxicity profile these agents.</p>
<p><b>NICE, 2012 [26].</b></p> <p>Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer</p> <p>Technology appraisal guidance TA 263</p>	<p><b>Key conclusion</b></p> <p><b>1.1</b> Bevacizumab in combination with capecitabine is not recommended within its marketing authorisation for the first-line treatment of metastatic breast cancer, that is, when treatment with other chemotherapy options including taxanes or anthracyclines is not considered appropriate, or when taxanes or anthracyclines have been used as part of adjuvant treatment within the past 12 months.</p> <p><b>Evidence for clinical effectiveness</b></p> <p><b>4.5</b> Data from the capecitabine cohort of the RIBBON-1 trial formed the clinical-effectiveness evidence in the manufacturer's submission. The Committee noted that no quality of life data had been collected in the trial. The Committee considered quality of life to be an important outcome measure in advanced cancer and that this was an omission from the trial. The Committee was aware that patients from both arms of the trial could receive treatment with bevacizumab after disease progression as well as other subsequent treatments and that all these subsequent therapies could have confounded the relative treatment effect in terms of overall survival. ...The Committee concluded that bevacizumab plus capecitabine improved progression-free survival relative to capecitabine plus placebo, but that there was no robust evidence that it improved overall survival and that its effects on health-related quality of life had not been captured.</p>
<p><b>NICE, 2012 [27].</b></p> <p>Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer</p> <p>Technology appraisal guidance TA 250</p>	<p><b>Key conclusion</b></p> <p><b>1.1</b> Eribulin is not recommended, within its licensed indication, for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer that has progressed after at least two chemotherapy regimens for advanced disease.</p> <p><b>Evidence for clinical effectiveness</b></p> <p><b>4.2, 4.3</b> The EMBRACE trial formed most of the clinical-effectiveness evidence in the manufacturer's submission. The Committee noted that no health-related quality of life data were collected during the EMBRACE trial and that data were presented from two phase II trials in which there was no comparator arm. The Committee considered quality of life to be an important outcome measure in advanced cancer and that this was an important omission from the phase III trial. The Committee concluded that the effects of eribulin on health-related quality of life had not been adequately captured.</p>

<p><b>CADTH, 2012 [3]</b></p> <p>Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Eribulin (Halaven) for Metastatic Breast Cancer.</p>	<p><b>Conclusion:</b> The pCODR Breast Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit to eribulin in the 3rd line or greater treatment of women with incurable locally advanced/ metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines and taxanes, based on a single high-quality randomized controlled trial (EMBRACE)<sup>1</sup> that demonstrated a clinically and statistically significant benefit in overall survival for women treated with eribulin compared with those treated with physician’s choice.</p>
---	--



## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 18.07.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees
2	(breast or mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or neoplas*:ti,ab,kw or lesions*:ti,ab,kw or mass*:ti,ab,kw
4	(advanced):ti,ab,kw or (metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (recurren*):ti,ab,kw or (relaps*):ti,ab,kw or progression*:ti,ab,kw
5	#2 and #3
6	#1 or #5
7	#4 and #6
8	#7 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 02.08.2017

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms/drug therapy" OR "breast neoplasms/radiotherapy" OR "breast neoplasms/therapy" OR "breast neoplasms/treatment"
2	(breast[Title]) OR mamma*[Title] AND ("neoplasm metastasis/drug therapy" OR "neoplasm metastasis/radiotherapy" OR "neoplasm metastasis/therapy") OR ("neoplasm recurrence, local/drug therapy" OR "neoplasm recurrence, local/radiotherapy" OR "neoplasm recurrence, local/therapy")
3	(#1) OR #2
4	(breast[Title]) OR mamma*[Title]
5	(((((cancer[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]) OR neoplas*[Title/Abstract]) OR malignan*[Title/Abstract]) OR adenocarcinom*[Title/Abstract]
6	(((((advanced[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR relaps*[Title/Abstract]) OR progression*[Title/Abstract]) OR progressive*[Title/Abstract]) OR disseminat*[Title/Abstract]
7	#4 AND #5 AND #6
8	((((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]) OR chemotherap*[Title/Abstract]) OR neoadjuvant*[Title/Abstract]) OR (Aromatase[Title/Abstract] AND Inhibitors*[Title/Abstract])
9	(#7) AND #8
10	(#3) OR #9

11	(#10) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
12	((#11) AND ("2012/07/01"[PDAT] : "2017/07/31"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.07.2017

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[MeSH Major Topic]
2	(breast[Title] OR mamma*[Title])
3	(((((cancer*[Title] OR tumour*[Title]) OR tumors[Title/Abstract] OR tumor[Title]) OR carcinom*[Title] OR adenocarcinom*[Title] OR neoplas*[Title])
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("2012/07/01"[PDAT] : "2017/07/30"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

## Literatur

1. **Bachelot T, McCool R, Duffy S, Glanville J, Varley D, Fleetwood K, et al.** Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(1):125-133.
2. **Beith J, Burslem K, Bell R, Woodward N, McCarthy N, De Boer R, et al.** Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12 Suppl 1:3-18.
3. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Eribulin (Halaven) for Metastatic Breast Cancer [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2012. [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-halavenmb-fn-cgr.pdf>.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Everolimus (Afinitor) for Advanced Breast Cancer [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-afinitorab-fn-cgr.pdf>.
5. **Cope S, Ouwens MJ, Jansen JP, Schmid P.** Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. *Value Health* 2013;16(2):403-417.
6. **Fang Y, Qu X, Cheng B, Chen Y, Wang Z, Chen F, et al.** The efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of HER2-negative metastatic breast cancer: a meta-analysis based on published phase III trials. *Tumour Biol* 2015;36(3):1933-1941.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom vom 28.05.2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 02.08.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma_ZD.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) vom 22. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.07.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_2014-08-01-D-125\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib vom 18. Mai 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 01.08.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai

- 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 01.08.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V: in der Fassung vom 16. Februar 2012; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3); in Kraft getreten am 19. Juli 2012; zuletzt geändert am 21. Juli 2016; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14. Oktober 2016 B3); in Kraft getreten am 1. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 01.08.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1274/DMP-RL\\_2016-07-21\\_iK-2017-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1274/DMP-RL_2016-07-21_iK-2017-01-01.pdf).
  12. **Ghersi D, Willson ML, Chan MMK, Simes J, Donoghue E, Wilcken N.** Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(6):Cd003366. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003366.pub3/abstract>.
  13. **Hu Q, Jiang JX, Luo L, Yang X, Lin X, Dinglin XX, et al.** A systematic review of gemcitabine and taxanes combination therapy randomized trials for metastatic breast cancer. Springerplus 2014;3:293.
  14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A14-25 (Eribulin); Addendum; Auftrag A14-47 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 18.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 270). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-47\\_Addendum-zum-Auftrag-A14-25\\_Eribulin.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-47_Addendum-zum-Auftrag-A14-25_Eribulin.pdf).
  15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A16-74 (Palbociclib); Addendum; Auftrag A17-15 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 01.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 508). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-15\\_Palbociclib\\_Addendum-zum-Auftrag-A16-74\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-15_Palbociclib_Addendum-zum-Auftrag-A16-74_V1-0.pdf).
  16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau ; Abschlussbericht; Auftrag A10-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 01.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-03\\_Abschlussbericht\\_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf).
  17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-25 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 18.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 253). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-25\\_Eribulin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-25_Eribulin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 01.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 491). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-74\\_Palbociclib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
  19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs; Abschlussbericht; Auftrag V12-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 18.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 224). URL: [https://www.iqwig.de/download/V12-02\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkrebs.pdf](https://www.iqwig.de/download/V12-02_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkrebs.pdf).

20. **Lee CI, Goodwin A, Wilcken N.** Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(1):Cd011093. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011093.pub2/abstract>.
21. **Li W, Wang H, Li X.** Efficacy of gemcitabine-based chemotherapy in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2013;29(11):1443-1452.
22. **Lin WZ, Xu QN, Wang HB, Li XY.** Fulvestrant plus targeted agents versus fulvestrant alone for treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer progressed on previous endocrine therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer* 2017;24(3):345-352.
23. **Mao C, Yang Z-Y, He B-F, Liu S, Zhou J-H, Luo R-C, et al.** Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2012(7):Cd008926. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008926.pub2/abstract>.
24. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Breast Cancer; Version 2.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 01.08.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): 2009. [Zugriff: 01.09.2017]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
26. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer [online]. London (GBR): 2012. [Zugriff: 18.07.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 263). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta263/resources/bevacizumab-in-combination-with-capecitabine-for-the-firstline-treatment-of-metastatic-breast-cancer-82600550312389>.
27. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 18.07.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 250). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta250/resources/eribulin-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-82600484807365>.
28. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 18.07.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 295). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta295/resources/everolimus-in-combination-with-exemestane-for-treating-advanced-her2negative-hormonereceptorpositive-breast-cancer-after-endocrine-therapy-82600735070149>.
29. **Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3307-3329.

30. **Puglisi F, Rea D, Kroes MA, Pronzato P.** Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2016;43:36-49.
31. **Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, Tang LN, et al.** Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2013;29(2):117-125.
32. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y.** Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: a meta-analysis of four phase III trials. *Breast* 2013;22(3):314-319.
33. **Qiao L, Liang Y, Mira RR, Lu Y, Gu J, Zheng Q.** Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and combined chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(10):3333-3343.
34. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069-3103.
35. **Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S.** Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2012(7):Cd008941. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008941.pub2/abstract>.
36. **Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, Scholten R, Wetering F, Bourgain C, et al.** Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013. [Zugriff: 11.08.2017]. (KCE Report; Band 143). URL: [http://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_143\\_Breast\\_cancer\\_0.pdf](http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf).
37. **Xu L, Wu X, Hu C, Zhang Z, Zhang L, Liang S, et al.** A meta-analysis of combination therapy versus single-agent therapy in anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: results from nine randomized Phase III trials. *Onco Targets Ther* 2016;9:4061-4074.
38. **Zhang XH, Hao S, Gao B, Tian WG, Jiang Y, Zhang S, et al.** A network meta-analysis for toxicity of eight chemotherapy regimens in the treatment of metastatic/advanced breast cancer. *Oncotarget* 2016;7(51):84533-84543.

## Anhang

### Zu Systematischen Reviews

#### Beith et al. 2016 [2]

Table 2 Efficacy results by study

First author (study name)	Line of therapy	Class/Target of experimental agent	Experimental regimen	Control regimen	PFS/TTP* experimental arm months (P value)	PFS / TTP* control arm months	OS experimental arm months (P value)	OS control arm months	CBR experimental arm %	CBR control arm %
Bergh(FACT) <sup>5</sup>	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole	Anastrozole alone	10.8* (0.91)	10.2*	37.8 (1.0)	38.2	55	55
Mehta (SWOG-S0226) <sup>6</sup>	First	SERD	Anastrozole plus fulvestrant	Anastrozole alone	15 (0.007)	13.5	47.7 (0.05)	41.3	73	70
Johnston (SoFEA) <sup>7</sup>	Second	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (arm 1) fulvestrant plus placebo (arm 2)	Exemestane alone (arm 3)	4.4 (0.98) 4.8 (0.56) 4.8 (0.56) 4.8 (0.56)	3.4 versus arm 2)	20.2 (0.61) versus arm 2)	21.6 (arm 1) 19.4 (0.68) (arm 2)	34 (arm 1) 32 (arm 2)	55 (arm 1) 54 (arm 2)
DiLeo (CONFIRM) <sup>8</sup>	Any	SERD	Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 250 mg	6.5 (0.006)	5.5	26.4 (0.02)	22.8	46	40
Robertson 2012 Ellis 2015 (FIRST) <sup>10,11</sup>	First	SERD	Fulvestrant	Anastrozole	23.4* (0.01)	13.1*	54.1 (0.04)	48.4	NR	NR
Wolff (HORIZON) <sup>12</sup>	Second	mTOR	Letrozole plus temsirolimus	Letrozole alone	8.9 (0.25)	9	NR	NR	44	46
Yardley, 2013 <sup>13</sup>	Second	mTOR	Exemestane plus everolimus	Exemestane plus placebo	7.8 (<0.0001)	3.2	31 (0.14)	26.6	51.3	26
Piccart, 2014 <sup>14</sup> (BOLERO-2)	First or Second	mTOR	Tamoxifen plus everolimus	Tamoxifen alone	8.6* (0.0021)	4.5*	not reached	32.9	61	42
Finn (PALOMA-1) <sup>16</sup>	First	CDK4/6	Letrozole plus palbociclib	Letrozole alone	20.2 (<0.001)	10.2	37.5 (0.42)	33.3	87	70
Turner 2015 Cristofanilli 2015 (PALOMA-3) <sup>17,19</sup>	Second	CDK4/6	Fulvestrant plus palbociclib	Fulvestrant plus placebo	9.5 (<0.001)	4.6	NR	NR	66.6	39.7
Baselga (BELLE-2) <sup>20</sup>	Second	Pi3K	Fulvestrant plus buparlisib	Fulvestrant plus placebo	6.9 (<0.0001)	5.0	NR	NR	NR	NR
Krop (FERGI) <sup>21</sup>	Any	Pi3K	Fulvestrant plus pictilisib	Fulvestrant plus placebo	6.2(NR)	3.8	NR	NR	NR	NR
Dickler (CALGB 40503) <sup>22</sup>	First	VEGF	Letrozole plus bevacizumab	Letrozole alone	20 (0.016)	16	47 (0.27)	41	NR	NR
Martin (LEA) <sup>23</sup>	First	VEGF	Letrozole OR fulvestrant plus bevacizumab	Letrozole OR fulvestrant alone	19.3 (0.13)	14.4	52.1(0.52)	51.8	79	65
De Jong <sup>24</sup>	Second	VEGF	Fulvestrant plus enzastaurin	Fulvestrant plus placebo	5.2 (0.59)	5.5	NR	NR	44	41
Hyams <sup>25</sup>	Any	VEGF	Fulvestrant plus cediranib	Fulvestrant plus placebo	7.4 (0.67)	3.7	NR	NR	42	42

Table 2 Continued

First author (study name)	Line of therapy	Class/Target of experimental agent	Experimental regimen	Control regimen	PFS/TTP* experimental arm months (P value)	PFS / TTP* control arm months	OS experimental arm months (P value)	OS control arm months	CBR experimental arm %	CBR control arm %
Carlson <sup>26</sup>	Any	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib	Fulvestrant plus gefitinib	5.3 (NR)	5.2	30.3 (NR)	23.9	44	41
Cristofanilli <sup>27</sup>	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib	Anastrozole plus placebo	14.7 (NR)	8.4	NR	NR	49	34
Osborne <sup>28</sup>	First (stratum 1) Second (stratum 2)	EGFR TKI	Tamoxifen plus gefitinib	Tamoxifen plus placebo	10.9 (0.314) 5.7 (0.577) (Second Line)	8.8 (First Line) 7.0 (Second Line)	NR	NR	50 (Stratum 1) 29 (Stratum 2)	46 (Stratum 1) 31 (Stratum 2)
Burstein (CALGB 40302) <sup>29</sup>	Second	EGFR TKI	Fulvestrant plus lapatinib	Fulvestrant plus placebo	4.7 (0.37)	3.8	30 (0.25)	26.4	41	34
Ryan <sup>30</sup>	First	IGF-1R	Exemestane plus figitumab	Exemestane alone	10.9 (0.39)	9.1	NR	NR	64	62
Robertson <sup>31</sup>	Second	IGF-1R	Exemestane or fulvestrant plus ganitumab	Exemestane or fulvestrant plus placebo	3.9 (0.44)	5.7	23.3 (0.025)	Not estimable	21	20
Rugo <sup>32</sup>	Any	IGF-1R	Ridaforolimus, dalotuzumab and exemestane	Ridaforolimus and exemestane	5.4 (0.57)	7.4	NR	NR	NR	NR
Paul <sup>33</sup>	Second	Src TKI	Letrozole plus dasatinib	Letrozole alone	22 (0.05)	11	NR	NR	64	61
Llombart <sup>34</sup>	Any	Src TKI	Exemestane plus dasatinib	Exemestane plus placebo	3.7 (NR)	4.2	NR	NR	NR	NR
Iwata <sup>35</sup>	First	AI	Exemestane plus anastrozole	Exemestane plus placebo	13.8* (NR)	11.1*	60.1 (NR)	NR	66	66
Yardley (ENCORE 301) <sup>13</sup>	Second	HDAC	Exemestane plus entinostat	Exemestane plus placebo	4.3 (0.055)**	2.3	28.1 (0.036)***	19.8	28	26
Adelson <sup>37</sup>	Second	BCL2	Fulvestrant plus bortezomib	Fulvestrant alone	2.7 (0.06)	2.7	NR	NR	NR	NR
Ibrahim <sup>38</sup>	First	IgG anti-MUC	Letrozole plus AS1402	Letrozole alone	NR	NR	NR	NR	70	76
O'Shaughnessy <sup>39</sup>	Any	Androgen antagonist	Abiraterone plus exemestane (arm 1) Abiraterone alone (arm 2)	Exemestane alone	4.5 (0.80) (arm 1) 3.7(0.44) (arm 2)	3.7	NR	NR	24 (arm 1) NR (arm 2)	12

**Table 1 – Key study characteristics for all randomized controlled trials.**

Study	Treatment	N	Centers	Follow-up
Di Leo et al. [14]: CONFIRM (phase III)	Faslodex 500 mg Faslodex 250 mg	362 374	128 centers in 17 countries	Maximum FU 48 mo
Ohno et al. [15]: FINDER1 (phase II)	Faslodex 250 mg* Faslodex 250 mg loading dose† Faslodex 500 mg‡	45 51 47	Japan	Data cutoff for this study was to be when all patients (except withdrawals) had been followed up for at least 24 wk
Pritchard et al. [16]: FINDER2 (phase II)	Faslodex 250 mg* Faslodex 250 mg loading dose† Faslodex 500 mg‡	47 51 46	35 centers in six countries	FU every 12 wk regardless of treatment discontinuation. Data cutoff when all patients (except withdrawals) had been followed up for at least 24 wk
Howell et al. [17]: Trial 0020 (phase III)	Fulvestrant 250 mg§ Anastrozole 1 mg OD	222 229	Europe, Australia, and South Africa	Median FU of 14.4 mo
Osborne et al. [18]: Trial 0021 (phase III)	Fulvestrant 250 mg§ Anastrozole 1 mg OD	206 194	North America	16.8 mo
Buzdar et al. [23,24]: Phase III	Anastrozole 1 mg OD Megestrol acetate 40 mg QID Anastrozole 10 mg OD‡	263 253 248	Two trials, one in North America (49 centers), the other in Europe, Australia, and South Africa (73 centers)	Median FU about 6 mo for 1996; 31 mo for 1998
Buzdar et al. [25]: Phase III	Letrozole 0.5 mg Letrozole 2.5 mg Megestrol acetate (40 mg QID)	202 199 201	120 centers in the United States, Canada, and Europe (seven countries)	18 mo of FU from the first visit of the last patient enrolled
Chia and Gradishar [26]: EFECT (phase III)	Faslodex 250 mg loading dose† Exemestane 25 mg OD	351 342	Argentina, Belgium, Brazil, Canada, Denmark, France, Germany, Hungary, Israel, Russia, South Africa, Spain, Sweden, the United Kingdom, and the United States	Median FU for 13 mo for those alive. Withdrawals preprogression followed for response until progression and death. Mean duration 159 ± 131 d
Kaufmann et al. [29]: Phase III	Exemestane 25 mg OD Megestrol acetate 40 mg QID	366 403	144 centers in 19 countries (Europe, South Africa, Mexico, Brazil, and Argentina)	Median FU 48.9 wk (≈11.25 mo)
Dombernowsky et al. [27]	Megestrol acetate 160 mg OD Letrozole 0.5 mg OD Letrozole 2.5 mg OD	189 188 174	91 centers in 10 countries	Patients monitored for response and safety for up to 33 mo (median ≈5.5 mo) and up to 45 mo for survival (median 18–20 mo)
Gershanovich et al. [28]‡	Letrozole 0.5 mg Letrozole 2.5 mg Aminoglutethimide 250 mg BID†	192 185 178	86 centers across 11 countries	TTP involved 9-mo FU; OS involved 39 mo after study initiation. Six monthly updates of OS were planned until 90% of the patients died. Survival analyzed 15 mo after last enrollment. Median overall FU was 15 mo.

BID, twice daily; FU, follow-up; OD, once daily; QID, four times daily; TTP, time to progression.

\* One injection on days 0 and 28 and every 28 days.

† Five hundred milligrams intramuscularly on day 0, 250 mg on days 14 and 28, and 250 mg every 28 days thereafter.

‡ Two injections on days 0, 14, and 28 and every 28 days.

§ Once monthly intramuscular injection.

¶ Data from Buzdar et al. [23,24] for anastrozole 10 mg were not included because this was not considered a treatment of interest.

‡ Data from Gershanovich et al. [28] for aminoglutethimide were excluded.



## Puglisi et al. 2016 [30]-Safety results

**Table 5**  
Grade 3 + toxicities, withdrawal & safety summary in second- and/or later-line setting.

Line of therapy within metastatic setting	First author, year	Treatment arms	N	Key grade III/IV toxicities (%)	Withdrawals due to AEs	Summary of safety
2nd line	Gasparini, 1991	Epirubicin	22	Leukopenia 0% Thrombocytopenia 0%	NR	Considering all grade AEs leukopenia and thrombocytopenia significantly more frequent on doxorubicin. Significantly greater frequency of dose delays due to haematological AEs with doxorubicin
		Doxorubicin	21	Leukopenia 5% (1 patient, grade III) Thrombocytopenia 0%	NR	
	Dieras, 1995	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> q3w	41	Neutropenia 61% Peripheral neuropathy 11% Thrombocytopenia 3%	4 patients due to peripheral neuropathy	Neutropenia & peripheral neuropathy more frequent on PTX but patients received more courses of PTX than mitomycin. Thrombocytopenia more common with mitomycin. Febrile neutropenia occurred in 1 patient (3%) on PTX
		Mitomycin	40	Neutropenia 3% Neuropathy 0% Thrombocytopenia 20%	1 patient due to persistent neutropenia	
	Venturino, 2000	Vinorelbine	33	Anaemia 3% Leukopenia 18% Thrombocytopenia 0% Diarrhoea 0% Paralytic ileus 3% Any grade III AE 27%	NR	Lower incidence of grade III/IV toxicities in mitoxantrone combination arm. Authors consider that it is not always the single agent therapy that is best tolerated and that analysis of QoL, pain and symptom control (nausea, fatigue, improvement in performance status) is needed in trials in patients with incurable cancers, and comparison with best supportive care
		Leucovorin then 5-fluorouracil	33	Anaemia 0% Leukopenia 3% Thrombocytopenia 0% Diarrhoea 12% Paralytic ileus 0% Any grade III AE 15%	NR	
		Mitoxantrone + leucovorin then 5-fluorouracil	33	Anaemia 0% Leukopenia 3% Thrombocytopenia 3% Diarrhoea 0% Paralytic ileus 0% Any grade III AE 18%	NR	
	Papadimitriou, 2009	Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> weekly	30	Anaemia 0% Neutropenia 3% Thrombocytopenia 3% Leukopenia 10% Stomatitis 10% Diarrhoea 3% Alopecia 13% Any grade III/IV AE 3%	NR	Higher frequency of grade III/IV neutropenia with DTX + GEM (23% vs. DTX (3%) (p = 0.035). Such patients received G-CSF. Grade I or II febrile neutropenia occurred in 41% with DTX + GEM vs. 23% with DTX
		Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine	39	Anaemia 5% Neutropenia 23% Thrombocytopenia 6% Leukopenia 18% Stomatitis 3% Diarrhoea 0% Alopecia 23% Any grade III/IV AE 23%	NR	
	Von Minckwitz, 2014/TANIA	Bevacizumab + chemotherapy	245	Any grade III/IV AE 59%	18% discontinued BEV, mostly for proteinuria, venous embolism and pulmonary embolism 16% discontinued chemotherapy	Grade III/IV AEs more common with combination treatment, mainly due to higher frequency of grade III hypertension and proteinuria AE leading to chemotherapy discontinuation in >2% of patients was hand-foot syndrome in BEV + chemotherapy group, all of whom were receiving capecitabine
		Single-agent chemotherapy (investigator's choice)	238	Grade III hypertension 7% Proteinuria <1%	8% discontinued chemotherapy	

(continued on next page)

2nd line (subgroup)	Nielsen, 1990	Epirubicin Epirubicin + vindesine	42 33	NR for subgroup	NR for subgroup	NR for subgroup but overall: thrombocytopenia significantly less frequent on epirubicin plus vindesine vs. epirubicin monotherapy (p < 0.01); mild-moderate peripheral neuropathy occurred in 40% of patients on combination therapy; 9 patients on epirubicin & 6 on combination had febrile neutropenia. CHF occurred in one patient with cumulative dose of epirubicin <1000 mg/m <sup>2</sup> and 7/15 patients with >1000 mg/m <sup>2</sup> ; 4 patients died from CHF Significantly greater frequency of toxicity with mitomycin + vinblastine vs. mitomycin single-agent therapy, due to more leukopenia (p = 0.005), nausea or vomiting (p = 0.01), alopecia (p = 0.003) and tendency for more anaemia (p = 0.07). No difference in frequency of thrombocytopenia (p = 0.28)
	Joensuu, 1998	Epirubicin (1st line) then mitomycin (2nd line)	74	NR for 2nd line subgroup	8 patients discontinued M (12%)	
		CEF (1st line) then mitomycin + vinblastine (2nd line)	88	NR for 2nd line subgroup	17 patients discontinued MV (20%)	
	Norris, 2000	Doxorubicin + vinorelbine Doxorubicin	NR NR	NR for subgroup NR for subgroup	NR for subgroup NR for subgroup	
Unclear if 2nd line	Baselga, 2012	Capecitabine + sorafenib	65	HFSR/HFS 44% (grade III)	20% discontinued, mainly due to HFSR/HFS (9 patients) and diarrhoea (1 patient)	Grade III/IV HFSR/HFS occurred significantly more frequently with sorafenib than with placebo. With all grade HFSR/HFS it also occurred earlier with sorafenib (median 14 days to first occurrence vs. 64 days) HFSR/HFS potentially impacts QoL and treatment changes Other grade III/IV events occurred with similar frequency in treatment arms All grade AEs were numerically higher with sorafenib for diarrhoea, mucosal inflammation, rash, neutropenia, hypertension and HFSR/HFS Dose delays and reductions to manage toxicities more frequent with sorafenib
		Capecitabine + placebo	51	HFSR/HFS 14% (grade III)	9% discontinued, mainly due to HFSR/HFS (4 patients) and diarrhoea (3 patients)	
	Sato, 2012	DTX 60 3-weekly + CAPE Sequential DTX 70 3-weekly until progression, then CAPE	82 81	Decreased neutrophil count 57.3% Neutropenia 8.5% Febrile neutropenia 6.1% Decreased neutrophil count 60.0% Neutropenia 12.5% Febrile neutropenia 10.0%	NR NR	ADRs with at least 5% difference in frequency were HFS (7.3% vs. 0%), fatigue (2.4% vs. 8.8%) and peripheral edema (1.2% vs. 6.3%) in the concurrent vs. sequential groups
2nd line or later	Keller, 2004	Pegylated liposomal doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> q4w	150	Leukopenia 20% Neutropenia 2% Febrile neutropenia 0 patients PPE 18% grade III, 1 patient grade IV LVEF changes consistent with cardiac toxicity in 22 patients	4 discontinued due to LVEF changes	Myelosuppression was lower with PLD: grade III/IV leukopenia less frequent with PLD than with control group, and grade III/IV neutropenia less frequent with PLD than with vinorelbine Most common ADR with PLD was palmar-plantar erythrodysesthesia (37% any grade). Infusion reactions and any grade stomatitis were more common with PLD
		Control: vinorelbine	151	Leukopenia 54% Neutropenia 8% Febrile neutropenia 2 patients	Unclear	
	Palmieri, 2012	Control: mitomycin C + vinblastine Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> q3w	18	Leukopenia 30% Febrile neutropenia 0 patients Grade III/IV AEs 27 events Grade III/IV haematological AEs and infections 20 events	Unclear	High rate of discontinuation or interruption of treatment (% unspecified)
Vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> q2w		18	Grade III/IV AEs 4 events Grade III/IV haematological AEs and infections 2 events	Unclear	Grade III/IV toxicity (in particular haematological AEs and infections) more frequent with DTX than with vinorelbine	

2nd line or later (subgroup)	Gradishar, 2005	ABI-007 (nab-paclitaxel)	131 NR for subgroup	NR for subgroup	<p>Subgroup analyses reported showed that safety profiles of 1st line patients similar to those of 1st and 2nd/late line overall population</p> <p>Treatment-related grade IV neutropenia significantly lower on nab-paclitaxel (9%) than on standard paclitaxel (22%), <math>p &lt; 0.001</math>, enabling the dose to be increased by 50%. Febrile neutropenia &lt;2% in both arms</p> <p>Grade III sensory neuropathy 10% with nab-paclitaxel vs. 2% with standard paclitaxel, but easily managed with dose interruption or reduction</p> <p>No grade III/IV hypersensitivity reactions to nab-paclitaxel (in spite of no premedication) whereas they did occur with standard paclitaxel despite premedication</p> <p>AE-related discontinuations, dose reductions and dose delays were low frequency in both arms (3% with nab-paclitaxel and 7% on standard paclitaxel)</p>
		Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> q3w	136 NR for subgroup	NR for subgroup	

ADR, adverse drug reaction (treatment-related adverse event); CEF, cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil; CR, complete response; ER, estrogen receptor; M, mitomycin; MV, mitomycin + vinblastine; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, progesterone receptor; PRc, partial response; QoL, quality of life; SD, stable disease; TTP, time to progression.

ASCO Guidelines [34]

Guide for Rating of Potential for Bias	
Rating of Potential for Bias	Definitions for Rating Potential for Risk of Bias in Randomized Controlled Trials
<b>Low risk</b>	No major features in the study that risk biased results and none of the limitations are thought to decrease the validity of the conclusions. The study avoids problems such as failure to apply true randomization, selection of a population unrepresentative of the target patients, high dropout rates, and no intention-to-treat analysis; and key study features are described clearly (including the population, setting, interventions, comparison groups, measurement of outcomes, and reasons for dropouts).
<b>Intermediate</b>	The study is susceptible to some bias, but flaws are not sufficient to invalidate the results. Enough of the items introduce some uncertainty about the validity of the conclusions. The study does not meet all the criteria required for a rating of good quality, but no flaw is likely to cause major bias. The study may be missing information, making it difficult to assess limitations and potential problems.
<b>High risk</b>	There are significant flaws that imply biases of various types that may invalidate the results. Several of the items introduce serious uncertainty about the validity of the conclusions. The study has serious errors in design, analysis, or reporting; large amounts of missing information; or discrepancies in reporting.

Definitions for Types of recommendations	
Type of Recommendation	Definition
<b>Evidence based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
<b>Informal consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
<b>No recommendation</b>	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Definitions for Strengths of evidence	
Rating for Strength of Evidence	Definition
<b>High</b>	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (ie, balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
<b>Intermediate</b>	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
<b>Low</b>	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
<b>Insufficient</b>	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Definitions for Strengths of recommendation	
Rating for Strength of Recommendation	Definition
<b>Strong</b>	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
<b>Moderate</b>	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
<b>Weak</b>	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Rugo et al. 2016 [34]: ASCO-Guidelines: Endocrine therapy for women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer.

Ergebnisse der syst. Literaturlauswertung

Systematic reviews:

Table 1. Main Findings From Systematic Review (all included meta-analyses)		
Study	Evidence Base	Main Findings
Endocrine v chemotherapy Wilcken <sup>8</sup>	Six trials including 692 patients with MBC (for OS comparison)  Compared single-agent endocrine treatment with single-agent chemotherapy	No significant difference in OS was detected (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.79 to 1.12; <i>P</i> = .5), with nonsignificant heterogeneity detected  Significant benefit in response rates (eight trials involving 817 women) for chemotherapy over endocrine therapy was detected (RR, 1.25; 95% CI, 1.01 to 1.54; <i>P</i> = .04)  Authors conclude that standard first-line treatment for patients with MBC should be endocrine therapy rather than chemotherapy, except in presence of rapidly progressing disease
Single-agent v single-agent hormone therapies Chi <sup>30</sup>	23 trials including 7,242 patients (patients with advanced breast cancer were subset of total population)  Compared toremifene and tamoxifen	Toremifene was associated with more vaginal bleeding (OR, 0.45; 95% CI, 0.26 to 0.80; <i>P</i> < .05) and greater decrease in serum triglyceride levels (SMD, -1.15; 95% CI, -1.90 to -0.39; <i>P</i> < .05) than tamoxifen  Evidence suggests toremifene could be an alternative to tamoxifen for patients with advanced breast cancer
Cope <sup>31</sup>	11 RCTs including 5,808 postmenopausal women with advanced breast cancer after endocrine therapy failure Compared fulvestrant 500 mg, fulvestrant 250 mg, fulvestrant 250 mg loading dose, anastrozole 1 mg, megestrol acetate, letrozole 2.5 mg, letrozole 0.5 mg, and exemestane	Fulvestrant 500 mg was superior to fulvestrant 250 mg, megestrolacetate, and anastrozole for PFS ( <i>P</i> < .05)
Xu <sup>32</sup>	Six RCTs including 2,560 postmenopausal patients with HR-positive advanced breast cancer  Compared AIs v tamoxifen	AIs were superior to tamoxifen alone for response (ORR; OR, 1.56; 95% CI, 1.17 to 2.07; <i>P</i> < .05) and CBR (OR, 1.70; 95% CI, 1.24 to 2.33; <i>P</i> < .05)
Single-agent v combination endocrine therapies Tan <sup>33</sup>	Two RCTs including patients with HR-positive advanced breast cancer (total patients, NR) Compared fulvestrant + AI v AI alone (both studied anastrozole in combination with fulvestrant)	None of the comparisons for PFS, OS, or response showed statistically significant difference
Valachis <sup>34</sup>	Four RCTs including 2,125 patients with HR-positive advanced breast cancer Compared fulvestrant + AIs v tamoxifen	No difference detected between fulvestrant + AIs and tamoxifen for OS, TTP, CBR, or ORR  Hormonal agents other than fulvestrant were associated with great likelihood of joint disorders ( <i>P</i> < .05)
Endocrine therapy ± mTOR inhibitors Bachelot <sup>35</sup>	Six RCTs (total patients, NR)  All patients had HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer  Included studies identified by systematic literature review (sources: Cochrane Library, National Horizon Scanning Centre, and NICE Web sites)  Comparisons were: everolimus + exemestane or everolimus + tamoxifen v fulvestrant	Everolimus + exemestane was superior to fulvestrant 250 mg and fulvestrant 500 mg for PFS and TTP (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.38 to 0.58; <i>P</i> < .05 and hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.45 to 0.77; <i>P</i> < .05, respectively)  Analysis suggests that everolimus + exemestane is superior to fulvestrant 250 mg and 500 mg for PFS and TTP in patients with HR-positive, HER2-negative breast cancer with disease progression after endocrine therapy; however, there are no RCTs currently available providing direct comparison

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CBR, clinical benefit rate; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; mTOR, mammalian target of rapamycin; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomized controlled trial; RR, response rate; TTP, time to progression.

Single studies:

**Table 3. Efficacy Outcomes**

Source	Intervention or Comparison	Treatment Line	No. of Patients Evaluated	Survival (months)			Time to Initiation of Chemotherapy
				OS	PFS or TTP	CBR (%)*	
<b>Single-agent v single-agent hormone therapies</b>							
<b>Phase II</b>							
Lombart-Cussac <sup>23</sup> ; SBCG 2001/03	Exemestane	First	47	Median, 19.9	Median TTP, 6.1	59.6	NR
<i>P</i>	Anastrozole		50	48.3	12.1	68	NR
Robertson <sup>14,15</sup> ; FIRST	Fulvestrant	First	102	Median, 54.1 (n = 86)	Median TTP, 23.4	72.5	NR
<i>P</i>	Anastrozole		103	48.4 (n = 84)	13.1	67.0	NR
				<b>.041</b>	<b>.01</b>		386 (primary end point)
Orino <sup>24</sup> ; FINDER-1	Fulvestrant (250 mg/month) Fulvestrant (250 mg + 500 mg on day 0, 250 mg on days 14 and 28, and monthly thereafter)	Second	45	NR	Median TTP, 6.0	42.2	NR
	Fulvestrant (500 mg per month + 500 mg on day 14 of month 1)		51	NR	7.5	54.9	NR
Pritchard <sup>25</sup> ; FINDER-2	Fulvestrant (250 mg per month) Fulvestrant (250 mg + 500 mg on day 0, 250 mg on days 14 and 28, and monthly thereafter)	Second	47	NR	6.0	46.8	NR
	Fulvestrant (500 mg per month + 500 mg on day 14 of month 1)		47	NR	3.1	31.9	NR
			50	NR	6.1	47.1	NR
			46	NR	6.0	47.8	NR
<b>Phase III</b>							
Di Leo <sup>1,26</sup> ; CONFIRM	Fulvestrant 250 mg Fulvestrant 500 mg	Second	374	<b>Median, 22.03</b>	<b>Median PFS, 5.5</b>	39.6	NR
<i>P</i>	Exemestane	First	362	<b>26.4</b>	<b>6.5</b>	45.6	NR
Iwata <sup>22</sup>	Exemestane		147	<b>&lt; .05</b>	<b>&lt; .05</b>	NS	NR
	Anastrozole		145	Median, not reached	Median, 13.8 (range, 10.8-16.5)	75 (range, 66.7-82.1)	NR
				60.1	11.1 (range, 10.8-16.6)	77.3 (range, 69.1-84.3)	NR
<i>P</i>	Fulvestrant	Second	121	NS	NS	48.2	NR
Xu <sup>26</sup>	Anastrozole		113	NR	Median TTP, 3.6	36.1	NR
<i>P</i>	Fulvestrant	Second	351	NR	NS	32.2	NR
Chia <sup>20</sup> ; EFECT	Exemestane		342	NR	Median PFS, 3.7	31.5	NR
<i>P</i>	Exemestane	First	182	1 year, 86%; Median, 37.2	1-year PFS, 41.7%; Median, 9.9	NR	NR
Paridaens <sup>27</sup>	Tamoxifen		189	NS	31.2%; 5.8	NR	NR
<b>Single-agent v combination endocrine therapies</b>							
<b>Phase II</b>							
Johnston <sup>28</sup> ; SoFEA	Fulvestrant + placebo Fulvestrant + anastrozole	Second	231	19.4 (A v B)	4.8 (A v B)	NR	NR
<i>P</i>	Exemestane		243	Median, 20.2	Median PFS, 4.4	NR	NR
			249	NS	NS	NR	NR
				21.6 (B v C)	3.4 (B v C)	NR	NR
<i>P</i>				NS	NS	NR	NR

(continued on following page)

**Table 3. Efficacy Outcomes (continued)**

Source	Intervention or Comparison	Treatment Line	No. of Patients Evaluated	Survival (months)		CBR (%)*	Time to Initiation of Chemotherapy
				OS	PFS or TTP		
Phase III Bergh <sup>13</sup> ; FACT	Anastrozole alone Fulvestrant + anastrozole	First	256 258	38.2 Median, 37.8	10.2 Median TTP, 10.8	NR NR	NR NR
<i>P</i> Mehta <sup>12</sup> ; SWOG 0226	Anastrozole alone → fulvestrant Anastrozole + fulvestrant	First	345 349	NS <b>Median, 41.3</b> 47.7	NS <b>PFS, 13.5</b> 15	70 73	NR NR
<i>P</i>				<b>.05</b>	<b>.05</b>		
Endocrine therapy ± HER2-targeted therapies							
Phase II Johnston <sup>35</sup> ; MINT	Placebo Anastrozole + AZD6931 20 mg Anastrozole + AZD6931 40 mg	First	121 118 120	90% 83% 87% NS	14.0 10.9 13.8 NS	NR NR NR	NR NR NR
<i>P</i>							
Phase III Burlstein <sup>40</sup> ; CALGB 40302	Fulvestrant + placebo Fulvestrant + lapatinib	First	145 146	Median, 26.4 30	Median, 3.8 4.7	NR NR	NR NR
<i>P</i> Huber <sup>41</sup> ; eLECTRA	Letrozole alone Letrozole + trastuzumab	First	31 26	NS NR NR	NS 3.3 TTP, 14.1	39 65	NR NR
<i>P</i> Schwarzberg <sup>42</sup> Johnston <sup>5</sup>	Letrozole + placebo Letrozole + lapatinib	First	108 111	Median, 32.3 33.3	NS 8.2	29 48	NR NR
<i>P</i> Kaufman <sup>6</sup> ; TAndEM	Anastrozole alone Trastuzumab + anastrozole	First	104 103	NS Median, 23.9	<.05 <b>PFS, 2.4 (range, 2-4.6)</b>	<.06 <b>27.9 (range, 19.5-37.5)</b>	NR NR
<i>P</i>				28.5	<b>4.8 (range, 3.7-7.0)</b>	<b>42.7 (range, 33-52.9)</b>	NR
<i>P</i>				NS	<.05	<.06	
Endocrine therapy ± mTOR inhibitors							
Phase II Bachelot <sup>43</sup> ; GINECO	Tamoxifen Tamoxifen + everolimus	First	57 54	<b>Median not yet reached</b> 32.9	<b>Median TTP, 4.5</b> 8.6	42 61	NR NR
<i>P</i>				<.05	<.05	<.06	
Phase III Wolf <sup>44</sup> ; HORIZON	Letrozole + placebo Letrozole + temsirolimus	First	555 555	NR Median, NR	Median, 9.0 8.9	NR NR	NR NR
<i>P</i> Piccart <sup>45</sup> ; Yardley <sup>46</sup> Basaga <sup>4</sup> ; BOLERO-2	Exemestane + placebo Everolimus + exemestane	Second	239 485	NS 26.2	NS <b>Median PFS, 3.2</b>	25.5	NR NR
<i>P</i>				31.0	<b>7.4</b>	<b>50.5</b>	NR
<i>P</i>				.14	<.05	<.06	
Endocrine therapy ± CDK 4/6 inhibitor							
Phase II Finn <sup>7</sup> ; PALOMA-1	Letrozole alone Letrozole + palbociclib	First	81 84	33.3 37.5	10.2 20.2	58 81	NR NR
<i>P</i>				.42	<.001	<.001	

(continued on following page)

**Table 3. Efficacy Outcomes (continued)**

Source	Intervention or Comparison	Treatment Line	No. of Patients Evaluated	Survival (months)			Time to Initiation of Chemotherapy
				OS	PFS or TTP	CBR (%)*	
Phase III Turner <sup>7</sup> ; PALOMA-3	Fulvestrant + placebo Fulvestrant + palbociclib	≥ Second	171 347	NR NR	3.8 9.2 <.001	19 34 <.001	NR NR
Endocrine therapy ± novel agents Endocrine therapy ± RET, VEGFR, and EGFR TKI							
Phase II Clemens <sup>45</sup> ; OCOG-Zamboney	Fulvestrant + placebo Fulvestrant + vandetanib	First	68 61	69.1% 73.7% NS	4.8 6 NS	NR NR	NR NR
Endocrine therapy ± IGFR antibody							
Phase II Robertson <sup>67</sup>	Placebo + fulvestrant or exemestane Ganitumab + fulvestrant or exemestane	Second	50 106	Not reached 22.2 months .025 ( favors placebo)	5.7 Median PFS, 3.9 NS	NR NR	NR NR
Endocrine therapy ± VEGF antibody							
Phase III Martini <sup>68</sup> ; LEA	Letrozole or fulvestrant Letrozole or fulvestrant + bevacizumab	First	184 190	51.8 52.1 NS	14.4 19.3 NS	67.4 76.8 .041	NR NR
Endocrine therapy ± VEGF antibody							
Phase III Dickler <sup>49</sup> ; CALGB 40503	Letrozole Letrozole + bevacizumab	First	170 173	44 47 NS	16 20 .016	62 80 .005	NR NR
Endocrine therapy ± HDAC inhibitor							
Phase II Yardley <sup>46</sup> ; ENCORE	Exemestane + placebo Exemestane + entinostat	Second	66 64	Median PFS, 19.8 28.1 <.05	Median, 2.3 4.3 NS	25.8 28.1 NS	NR NR
Endocrine therapy ± pan-PBK inhibitor							
Phase II Krop <sup>81</sup>	Fulvestrant + placebo Fulvestrant + pictilisib	Second	79 89	NR NR	5.1 6.6 NS	6.3 (ORR) 7.9	NR NR
Endocrine therapy ± pan-PBK inhibitor							
Phase III Baselga <sup>82</sup>	Fulvestrant + placebo Fulvestrant + buparlisib	Second	571 576	NR NR	5.0 (range, 4.0-5.2) 6.9 (range, 6.8-7.8) <.001	7.7 months (ORR) 11.8 months	NR NR

Abbreviations: CBR, clinical benefit rate; CDK, cyclin-dependent kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; GINECO, Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens; HDAC, histone deacetylase; HERT, human epidermal growth factor receptor 2HR, hormone receptor; IGFR, insulin-like growth factor receptor; mTOR, mammalian target of rapamycin; NR, not reported; NS, not significant; ORR, overall response rate; OS, overall survival PFS, progression-free survival; PBK, phosphatidylinositol 3-kinase; RET, rearranged during transfection; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TTP, time to progression; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.  
\*CBR is defined as the number of patients with complete response, partial response, and stable disease.