Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ribociclib

Vom 20. August 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 17
4. Verfahrensablauf ... 17
5. Beschluss ... 19
6. Anhang ... 29

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 29

B. Bewertungsverfahren ... 37

1. Bewertungsgrundlagen ... 37
2. Bewertungsentscheidung ... 37

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 37

2.2 Nutzenbewertung ... 37

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 37

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 37

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 37

2.2.4 Therapiekosten ... 37

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 38

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 39
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 43
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 44
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 44
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 46

5.1 Stellungnahme der NovartisPharma GmbH ... 46

5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH ... 110

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH 117
5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie 124
5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG....138
5.6 Stellungnahme der DGGG....148
5.7 Stellungnahme des vfa....176
5.8 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH 189
5.9 Stellungnahme der DGHO....196
D. Anlagen 207
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....207
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 225

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Ribociclib (Kisqali®) erstmalig am 4. September 2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. März 2018 wurde eine Befristung bis zum 1. März 2019 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 21. Februar 2019 durch eine Befristung bis zum 1. März 2020 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kisqali® am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 29. Februar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA (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 (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) 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 [1] 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 zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist die Patientengruppe „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben“.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) <u>postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:</u>

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

<u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u>

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

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Ribociclib Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Abemaciclib, Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megesrolacetat, 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:

Ribociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019

Ribociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019

Abemaciclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019

Abemaciclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019

Palbociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 22. März 2019

Ribociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 16. März 2018

Palbociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer und Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Mai 2017

Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015

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 Aromatase-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane Reviews[2] und der darin umfassten Studie FIRST[3] wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehmmer 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.

Für den CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 18. Mai 2017 wurde befristet. Für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant konnte mit Beschluss vom 22. März 2019 abschließend kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie und nach vorangegangener endokriner Therapie jeweils bei sowohl postmenopausalen Frauen als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschusses vom 4. Juli 2019 wurde für postmenopausale Frauen als initiale endokrine Therapie (a1) und nach vorangegangener endokriner Therapie (b1) befristet. Die entsprechende Neubewertung nach Fristablauf befindet sich parallel zur vorliegenden Bewertung derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei prä-/perimenopausalen Frauen (a2) und nach vorangegangener endokriner Therapie bei sowohl postmenopausalen Frauen (b1) als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen (b2) konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 abschließend kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Auch für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bzw. mit Fulvestrant konnte durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Geltungsdauer der entsprechenden Beschlüsse vom 2. Mai 2019 wurde befristet. Die entsprechende Neubewertung nach Fristablauf für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant befindet sich parallel zur vorliegenden Bewertung derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

Basierend auf diesen bislang durchgeführten Nutzenbewertungen kommen die genannten CDK 4/6-Inhibitoren in den jeweiligen Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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

[2] Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3; 1: CD011093.
[3] Elles 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 Cli Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Placebo in Kombination mit Letrozol hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts der randomisierten, doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-2 vorgelegt, welche bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt ist.

In der Zulassungsstudie MONALEESA-2 wurden 668 postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung in den beiden Studienarmen erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja versus nein). Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS[4] < 2 aufweisen und durften zuvor keine systemische Krebstherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Endokrin-basierte Therapien im adjuvanten Setting waren erlaubt.

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, inakzeptable 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 drei 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 vom 4. Januar 2017 vor, in welchem Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen berichtet wurden.
- Datenschnitt (8. Mai 2019): geplante dritte Interimsanalyse für Gesamtüberleben nach 300 Todesfällen.

Die finale Analyse der Studie MONALEESA-2 ist geplant nach Eintreten von 400 Todesfällen.

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

[4] Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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 Zensierung zum letzten Zeitpunkt an dem die Patientin nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studie MONALEESA-2.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu 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 Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung 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 zugunsten von Ribociclib.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente 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.

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.

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

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

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

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.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Für Patienten <65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand

In der Studie MONALEESA-2 wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) 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 Punkten vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.

In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde.

Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. In den Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Letrozol.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt „Zukunftsperspektive“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Für den Endpunkt „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich ein moderater Vorteil in nur einer Domäne feststellen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

Abbruch wegen UE

Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Im Interventionsarm brachen 19,8 % der Patientinnen, im Kontrollarm 4,5 % der Patientinnen die komplette oder einen Teil der Studienmedikation ab.

Spezifsche UE

Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Nachteile der Kombination aus Ribociclib plus Letrozol gegenüber Letrozol

hinsichtlich der Endpunkte „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (CTCAE-Grad 3 oder 4), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (CTCAE-Grad 3 oder4), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4) und „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4).
Die im Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ enthaltenen Neutropenien (CTCAE-Grad 3 oder 4) stellen hier das bestimmende Ereignis dar.

Gesamtbewertung / Fazit

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

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONALEESA-2-Studie ein Vorteil von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail der benannten spezifischen UE vor.

Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen haben in Studien unter den Patientinnen, die Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation 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.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MONALEESA-2 wurde Ribociclib in Kombination mit Letrozol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol verglichen.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die verfügbaren Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf der dritten Interimsanalyse nach 300 Todesfällen (Datenschnitt vom 8. Mai 2019) der Studie MONALEESA-2.
Obgleich diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung aufgrund von mehr Ereignissen und verlängerter Beobachtungsdauer als aussagekräftiger eingeschätzt werden können (75 % der Ereignisse der geplanten finalen Analyse sind erreicht), handelt es sich bei den zu dieser Nutzenbewertung vorliegenden Daten noch nicht um die finalen Analysen der Studie MONALEESA-2, die nach Eintreten von 400 Todesfällen geplant ist. Diesbezüglich ist zudem das breite 95 %-Konfidenzintervall zum Hazard Ratio des Gesamtüberlebens aus der dritten Interimsanalyse auffällig, woraus sich eine weitere Unsicherheit bei der Interpretation des Effektschätzers ergibt.

Angesichts der maßgeblichen Bedeutung des Ergebnisses zum Gesamtüberleben für die oben dargelegte Abwägungsentscheidung in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen wird daher die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ribociclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 16.03. 2018. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgender Patientenpopulation: a1) postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte Studie MONALEESA-2 vor, in der Ribociclib plus Letrozol mit Placebo plus Letrozol verglichen wird. In MONALEESA-2 wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2negativem metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie eingeschlossen. Hier sind die Ergebnisse der MONALEESA-2 aus dem Datenschnitt vom 08.05.2019 relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ein Vorteil von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Placebo und Letrozol.

In der Kategorie Morbidität ergaben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Ribociclib plus Letrozol in Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die schweren unerwünschten Ereignisse, die Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail Nachteile bezüglich spezifischer unerwünschter Ereignisse.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit

Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, abgeleitet.

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 gewährleitsten, 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 geringfügigen Abweichungen in den Patientenzahlen im Vergleich zum benannten Palbociclib-Beschluss ergeben sich lediglich durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von 87,7 %.

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® (Wirkstoff: Ribociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.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: 1. August 2020).

Ribociclib wird einmal täglich als Tablette für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-tage-Zyklus	13	21	273
plus Aromatasehemmer:				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	14	1	14
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1)					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ribociclib	189 FTA	7.086,87 €	1,77 €	411,92 €	6.673,18 €
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol[5]	100 FTA	55,83 €	1,77 €	3,66 €	50,40 €
Letrozol[5]	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Exemestan[5]	100 FTA	124,05 €	1,77 €	9,19 €	113,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anastrozol[5]	100 FTA	55,83 €	1,77 €	3,66 €	50,40 €
Letrozol[5]	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Fulvestrant	6 ILO	2.024,98 €	1,77 €	98,88 €	1.924,33 €
Tamoxifen[5]	100 FTA	21,63 €	1,77 €	0,88 €	18,98 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

[5] Festbetrag

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.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. März 2020 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 28. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juli 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juli 2020 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 11. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Juli 2020 21. Juli 2020 4. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer))

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 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 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ribociclib in der Fassung des Beschlusses vom 16. März 2018 (BAnz AT 12.04.2018 B1), zuletzt geändert am 21. Februar 2019 (BAnz AT 15.03.2019 B1), werden aufgehoben.

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

Ribociclib

Beschluss vom: 20. August 2020
In Kraft getreten am: 20. August 2020
BAnz AT 14.09.2020 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2018):

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

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist die Patientengruppe „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Studie MONALEESA-2: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol[2]

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie für die metastasierte / lokal fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben

Mortalität

Endpunkt	**Ribociclib + Letrozol**		**Letrozol**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
	334	n. e. [52,2; n. b.] 136 (40,7)	334	51,4 [47,2; 58,4] 167 (50,0)	0,78 [0,62; 0,98] 0,034

Morbidität

Endpunkt	**Ribociclib + Letrozol**		**Letrozol**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Progressionsfreies Überleben (PFS)[e]					
	334	27,6 [23,9; 33,1] 188 (56,3)	334	16,0 [13,6; 18,2] 247 (74,0)	0,57 [0,47; 0,69] < 0,001 AD: +11,6 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie[e]					
	334	42,5 [37,09; 50,04] 178 (53,3)	334	33,0 [28,39; 39,62] 212 (63,5)	0,73 [0,60; 0,90] 0,002 AD: +9,5 Monate

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-21) und dem Addendum (A20-57) sofern nicht anders indiziert.
[2] Datenschnitt 08.05.2019

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[f,g]					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	334	n. e. [48,76; n. b.] 92 (27,5)	334	55,1 [39,52; n.b.] 91 (27,2)	0,82 [0,61; 1,09] 0,171
Übelkeit / Erbrechen	334	n.e. 15 (4,5)	334	n.e. 15 (4,5)	0,84 [0,41; 1,73] 0,634
Schmerzen	334	n. e. 57 (17,1)	334	n.e. 64 (19,2)	0,72 [0,50; 1,03] 0,068
Dyspnoe	334	n. e. 24 (7,2)	334	n. e. 12 (3,6)	1,73 [0,86; 3,48] 0,120
Schlaf-losigkeit	334	n. e. 28 (8,4)	334	n. e. 21 (6,3)	1,04 [0,58; 1,84] 0,902
Appetit-verlust	334	n. e. 17 (5,1)	334	n. e. 22 (6,6)	0,66 [0,35; 1,26] 0,204
Obstipation	334	n. e. 13 (3,9)	334	n. e. 11 (3,3)	0,98 [0,43; 2,20] 0,955
Diarrhö	334	n. e. 5 (1,5)	334	n. e. 5 (1,5)	0,92 [0,26; 3,16] 0,889
Symptomskalen EORTC QLQ-BR23					
NW der system-ischen Behand-lungen	334	32,0 [19,35; 41,66] 155 (46,4)	334	31,3 [19,42; 40,21] 129 (38,6)	1,14 [0,90; 1,44] 0,292
Brust-symptome	334	n. e. 35 (10,5)	334	n. e. [55,20; n. b.] 27 (8,1)	1,07 [0,64; 1,77] 0,804
Arm-symptome	334	58,0 [n. b.] 34 (10,2)	334	n. e. [52,47; n. b.] 38 (11,4)	0,70 [0,44; 1,12] 0,139

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol			Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*		Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomskalen EORTC QLQ-BR23							
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten[h]						
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)[k]							
	334	51,1 [48,23; 57,99] 96 (28,7)		334	55,2 [40,21; 55,49] 82 (24,6)		0,91 [0,67; 1,23] 0,553
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)[k]							
	334	52,5 [49,81; n. e.] 92 (27,5)		334	55,2 [40,21; 55,49] 79 (23,7)		0,91 [0,67; 1,23] 0,518
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)[l]							
		Werte Studien-beginn MW (SD)	**Mittlere Änderung im Studien-verlauf [95 %-KI]**		**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Mittlere Änderung im Studien-verlauf [95 %-KI]**	**MD [95 %-KI] p-Wert**
	306	k. A.	k. A.	304	k. A.	k. A.	-1,38 [-3,43; 0,67] 0,187

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[g,i]					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus	334	47,9 [39,33; 52,47] 112 (33,5)	334	46,9 [33,12; 55,49] 106 (31,7)	0,89 [0,68; 1,16] 0,400
Körperliche Funktion	334	52,7 [44,09; n. b.]	334	55,1 [41,43; n. b.] 81 (24,3)	1,00 [0,75; 1,35] 0,986
Rollenfunktion	334	52,5 [46,92; n. b.] 102 (30,5)	334	40,1 [30,46; n. b.] 98 (29,3)	0,84 [0,63; 1,11] 0,218
Emotionale Funktion	334	52,7 [49,71; n. b.] 92 (27,5)	334	48,4 [39,13; n. b.] 95 (28,4)	0,76 [0,57; 1,02] 0,069
Kognitive Funktion	334	50,6 [38,67; 52,50] 116 (34,7)	334	41,5 [33,02; 49,71] 113 (33,8)	0,85 [0,66; 1,11] 0,227
Soziale Funktion	334	n. e. [50,04; n. b.] 88 (26,3)	334	56,1 [39,56; n. b.] 78 (23,4)	0,93 [0,68; 1,26] 0,641
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	334	58,2 [50,73; 58,22] 99 (29,6)	334	n. e. [49,68; n. b.] 74 (22,2)	1,23 [0,91; 1,67] 0,179
Sexuelle Funktion	334	n. e. 43 (12,9)	334	n. e. [55,20; n. b.] 54 (16,2)	0,68 [0,46; 1,02] 0,059
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten[h]				
Zukunfts-perspektive	334	n. e. 55 (16,5)	334	n. e. [41,43; n. b.] 69 (20,7)	0,63 [0,44; 0,90] 0,011

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	334	0,20 [0,13; 0,26] 331 (99,1)	330	0,38 [0,26; 0,46] 322 (97,6)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	334	n. e. [48,69; n. b.] 100 (29,9)	330	n. e. [52,47; n. b.] 61 (18,5)	1,52 [1,11; 2,10] 0,009
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	334	0,95 [n. b.] 295 (88,3)	330	27,63 [19,35; 37,55] 139 (42,1)	3,99 [3,25; 4,90] <0,001 AD: -27,7 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[j]					
	334	n. e. 66 (19,8)	330	n. e. 15 (4,5)	4,08 [2,33; 7,16] <0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Augen-erkrankungen	334	n. e. [40,84; n. b.] 105 (31,4)	330	n. e. 45 (13,6)	2,30 [1,62; 3,27] <0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	334	4,67 [3,71; 6,47] 217 (65,0)	330	42,64 [17,25; n. b.] 130 (39,4)	2,15 [1,73; 2,67] <0,001 AD: -38 Monate
Spezifische UE - Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems	334	3,14 [6,37; 20,73] 187 (56,0)	330	n. e. 11 (3,3)	23,58 [12,83; 43,34] <0,001
Darin enthalten: Neutropenie	334	15,67 [7,82; 26,02] 173 (51,8)	330	n. e. 3 (0,9)	77,22 [24,65; 241,83] <0,001
Erkrankungen des GIT	334	n. e. 49 (14,7)	330	n. e. 14 (4,2)	3,35 [1,85; 6,07] <0,001

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	334	n. e. 29 (8,7)	330	n. e. 12 (3,6)	2,13 [1,08; 4,18] 0,024
Unter-suchungen	334	53,95 [27,53; n. b.] 136 (40,7)	330	n. e. 28 (8,5)	5,54 [3,69; 8,33] <0,001

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
[b] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
[c] Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT.
[d] p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT.
[e] Ergebnisse aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
[f] Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.
[g] Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.
[h] Aufgrund des Nichtvorliegens von Haarausfall bzw. sexueller Aktivität zu Studienbeginn wird ein unbekannter Anteil, aber bis zu 80 % der Patientinnen, zu Monat 0 zensiert. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen, die erst im Verlauf der Behandlung Haarausfall entwickeln, bzw. sexuell aktiv werden, erfasst wird.
[i] Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.
[j] Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo oder der Kombination aus Ribociclib und Letrozol bzw. Placebo und Letrozol; eine alleinige Beendigung der Letrozol-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.
[k] Eine Verminderung des Scores um 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.
[l] Eine positive Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L = European Quality of Life-5 Dimesions-5-Level; GIT = Gastrointestinaltrakt; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NW = Nebenwirkungen; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Vorteil in der Funktionsskala Zukunfts-perspektive
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor
n.b.: nicht bewertbar

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

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

- ca. 7 400 - 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: 2. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.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:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib	28.917,11 €
plus Aromatasehemmer:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Gesamt:	20.081,69 € - 29.329,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Fulvestrant	8.980,21 €
Tamoxifen	69,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 14. September 2020
BAnz AT 14.09.2020 B5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ribociclib
(Neubewertung nach Fristablauf [Mammakarzinom, HR+,
HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer])

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 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 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ribociclib in der Fassung des Beschlusses vom 16. März 2018 (BAnz AT 12.04.2018 B1), zuletzt geändert am 21. Februar 2019 (BAnz AT 15.03.2019 B1), werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ribociclib wie folgt ergänzt:

Ribociclib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2018):

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

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist die Patientengruppe „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol:

   Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Studienergebnisse nach Endpunkten[1]:

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Studie MONALEESA-2: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol[2]

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie für die metastasierte/lokal fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben

Mortalität

	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][c] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][c] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[e]
Gesamtüberleben					
	334	n. e. [52,2; n. b.] 136 (40,7)	334	51,4 [47,2; 58,4] 167 (50,0)	0,78 [0,62; 0,98] 0,034

Morbidität

	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][c] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][c] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[e]
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a]					
	334	27,6 [23,9; 33,1] 188 (56,3)	334	16,0 [13,6; 18,2] 247 (74,0)	0,57 [0,47; 0,69] < 0,001 AD: +11,6 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie[a]					
	334	42,5 [37,09; 50,04] 178 (53,3)	334	33,0 [28,39; 39,62] 212 (63,5)	0,73 [0,60; 0,90] 0,002 AD: +9,5 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[f, g]					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	334	n. e. [48,76; n. b.] 92 (27,5)	334	55,1 [39,52; n. b.] 91 (27,2)	0,82 [0,61; 1,09] 0,171
Übelkeit/Erbrechen	334	n. e. 15 (4,5)	334	n. e. 15 (4,5)	0,84 [0,41; 1,73] 0,634
Schmerzen	334	n. e. 57 (17,1)	334	n. e. 64 (19,2)	0,72 [0,50; 1,03] 0,068
Dyspnoe	334	n. e. 24 (7,2)	334	n. e. 12 (3,6)	1,73 [0,86; 3,48] 0,120

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-21) und dem Addendum (A20-57) sofern nicht anders indiziert.
[2] Datenschnitt 8. Mai 2019

	Ribociclib + Letrozol			Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*		Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[e]
Schlaflosigkeit	334	n. e. 28 (8,4)		334	n. e. 21 (6,3)		1,04 [0,58; 1,84] 0,902
Appetitverlust	334	n. e. 17 (5,1)		334	n. e. 22 (6,6)		0,66 [0,35; 1,26] 0,204
Obstipation	334	n. e. 13 (3,9)		334	n. e. 11 (3,3)		0,98 [0,43; 2,20] 0,955
Diarrhö	334	n. e. 5 (1,5)		334	n. e. 5 (1,5)		0,92 [0,26; 3,16] 0,889
Symptomskalen EORTC QLQ-BR23							
NW der systemischen Behandlungen	334	32,0 [19,35; 41,66] 155 (46,4)		334	31,3 [19,42; 40,21] 129 (38,6)		1,14 [0,90; 1,44] 0,292
Brustsymptome	334	n. e. 35 (10,5)		334	n. e. [55,20; n. b.] 27 (8,1)		1,07 [0,64; 1,77] 0,804
Armsymptome	334	58,0 [n. b.] 34 (10,2)		334	n. e. [52,47; n. b.] 38 (11,4)		0,70 [0,44; 1,12] 0,139
Symptomskalen EORTC QLQ-BR23							
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten[h]						
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)[k]							
	334	51,1 [48,23; 57,99] 96 (28,7)		334	55,2 [40,21; 55,49] 82 (24,6)		0,91 [0,67; 1,23] 0,553
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)[k]							
	334	52,5 [49,81; n. e.] 92 (27,5)		334	55,2 [40,21; 55,49] 79 (23,7)		0,91 [0,67; 1,23] 0,518
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)[l]							
		Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf [95 %-KI]		Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
	306	k. A.	k. A.	304	k. A.	k. A.	−1,38 [−3,43; 0,67] 0,187

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol N	Ribociclib + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Letrozol N	Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[e]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[g, i]					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus	334	47,9 [39,33; 52,47] 112 (33,5)	334	46,9 [33,12; 55,49] 106 (31,7)	0,89 [0,68; 1,16] 0,400
Körperliche Funktion	334	52,7 [44,09; n. b.]	334	55,1 [41,43; n. b.] 81 (24,3)	1,00 [0,75; 1,35] 0,986
Rollenfunktion	334	52,5 [46,92; n. b.] 102 (30,5)	334	40,1 [30,46; n. b.] 98 (29,3)	0,84 [0,63; 1,11] 0,218
Emotionale Funktion	334	52,7 [49,71; n. b.] 92 (27,5)	334	48,4 [39,13; n. b.] 95 (28,4)	0,76 [0,57; 1,02] 0,069
Kognitive Funktion	334	50,6 [38,67; 52,50] 116 (34,7)	334	41,5 [33,02; 49,71] 113 (33,8)	0,85 [0,66; 1,11] 0,227
Soziale Funktion	334	n. e. [50,04; n. b.] 88 (26,3)	334	56,1 [39,56; n. b.] 78 (23,4)	0,93 [0,68; 1,26] 0,641
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	334	58,2 [50,73; 58,22] 99 (29,6)	334	n. e. [49,68; n. b.] 74 (22,2)	1,23 [0,91; 1,67] 0,179
Sexuelle Funktion	334	n. e. 43 (12,9)	334	n. e. [55,20; n. b.] 54 (16,2)	0,68 [0,46; 1,02] 0,059
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten[h]				
Zukunftsperspektive	334	n. e. 55 (16,5)	334	n. e. [41,43; n. b.] 69 (20,7)	0,63 [0,44; 0,90] 0,011

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol N	Ribociclib + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Letrozol N	Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[e]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	334	0,20 [0,13; 0,26] 331 (99,1)	330	0,38 [0,26; 0,46] 322 (97,6)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	334	n. e. [48,69; n. b.] 100 (29,9)	330	n. e. [52,47; n. b.] 61 (18,5)	1,52 [1,11; 2,10] 0,009

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol N	Ribociclib + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Letrozol N	Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][b] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI][c] p-Wert[d] Absolute Differenz (AD)[a]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	334	0,95 [n. b.] 295 (88,3)	330	27,63 [19,35; 37,55] 139 (42,1)	3,99 [3,25; 4,90] < 0,001 AD: -27,7 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[j]					
	334	n. e. 66 (19,8)	330	n. e. 15 (4,5)	4,08 [2,33; 7,16] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Augenerkrankungen	334	n. e. [40,84; n. b.] 105 (31,4)	330	n. e. 45 (13,6)	2,30 [1,62; 3,27] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	334	4,67 [3,71; 6,47] 217 (65,0)	330	42,64 [17,25; n. b.] 130 (39,4)	2,15 [1,73; 2,67] < 0,001 AD: –38 Monate
Spezifische UE – Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	334	3,14 [6,37; 20,73] 187 (56,0)	330	n. e. 11 (3,3)	23,58 [12,83; 43,34] < 0,001
Darin enthalten: Neutropenie	334	15,67 [7,82; 26,02] 173 (51,8)	330	n. e. 3 (0,9)	77,22 [24,65; 241,83] < 0,001
Erkrankungen des GIT	334	n. e. 49 (14,7)	330	n. e. 14 (4,2)	3,35 [1,85; 6,07] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	334	n. e. 29 (8,7)	330	n. e. 12 (3,6)	2,13 [1,08; 4,18] 0,024
Untersuchungen	334	53,95 [27,53; n. b.] 136 (40,7)	330	n. e. 28 (8,5)	5,54 [3,69; 8,33] < 0,001

a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
b: Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
c: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.
d: p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.
e: Ergebnisse aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
f: Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.
g: Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.
h: Aufgrund des Nichtvorliegens von Haarausfall bzw. sexueller Aktivität zu Studienbeginn wird ein unbekannter Anteil, aber bis zu 80 % der Patientinnen, zu Monat 0 zensiert. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen, die erst im Verlauf der Behandlung Haarausfall entwickeln, bzw. sexuell aktiv werden, erfasst wird.
i: Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.
j: Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo oder der Kombination aus Ribociclib und Letrozol bzw. Placebo und Letrozol; eine alleinige Beendigung der Letrozol-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.
k: Eine Verminderung des Scores um 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.
l: Eine positive Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L = European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; GIT = Gastrointestinaltrakt; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NW = Nebenwirkungen; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Vorteil in der Funktionsskala Zukunftsperspektive
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor
n. b.: nicht bewertbar

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

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

ca. 7 400 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: 2. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.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:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib	28 917,11 €
plus Aromatasehemmer:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Gesamt:	20 081,69 € – 29 329,89 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Fulvestrant	8 980,21 €
Tamoxifen	69,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Februar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ribociclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Juli 2020 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 Patientengruppen“

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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-517)

Modul 1
(PDF 714.54 kB)

Modul 2
(PDF 604.58 kB)

Modul 3
(PDF 1.13 MB)

Modul 4
(PDF 9.74 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ribociclib (Kisqali®)

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

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist die Patientengruppe „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben".

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptorpositivem, 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.

Stand der Information: August 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 1.62 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2020
- Mündliche Anhörung: 07.07.2020
  Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

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 Ärztegesellschaften 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.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ribociclib - 2020-03-01-D-517*). 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 07.07.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2020 unter 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 August 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.09.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, I

Verfahren vom 15.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.03.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.07.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	23.06.2020
Pfizer Pharma GmbH	18.06.2020
Eisai GmbH	18.06.2020
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	22.06.2020
Roche Pharma AG	23.06.2020
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	23.06.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.06.2020
Lilly Deutschland GmbH	23.06.2020
DGHO	23.06.2020

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
Novartis Pharma GmbH						
Stemmer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bachhuber, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kreuzeder, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Quiering, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Glastetter, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmitter, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Hüber, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Mehlig, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Hartkopf, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Roche						
Azghandi, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hell, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGGG						
Schmidt, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Lilly Deutschland GmbH						
Stoffregen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Shekarriz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tesch, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der NovartisPharma GmbH

Datum	23.06.2020
Stellungnahme zu	Ribociclib/Kisqali®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Liste der Abkürzungen

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CDK	Cyclin dependent kinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.
EMA	European Medicines Agency
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimally important difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
RMP	Risk management plan
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zusammenfassung</u> Gegenstand der vorliegenden Neubewertung nach Fristablauf von Ribociclib ist die Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom als initale endokrinbasierte Therapie. Wie die Ergebnisse der MONALEESA-2-Studie zeigen, führt die Kombination aus Ribociclib und Letrozol gegenüber der zVT Letrozol zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben, einer deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, einem verbesserten Tumoransprechen sowie dem verzögerten Einsatz einer Chemotherapie, ohne dass es dabei zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen kommt. Basierend hierauf attestiert das IQWiG Ribociclib einen Zusatznutzen bei der Mortalität, dessen Ausmaß es jedoch als nur gering einstuft. Außerdem stellt es einen geringen Zusatznutzen für die Lebensqualitätsskala „Zukunftsperspektive“ fest. Demgegenüber sieht das Institut negative Effekte bei der Verträglichkeit und stuft deshalb den Zusatznutzen insgesamt als „nicht belegt“ ein. Novartis begrüßt die Feststellung eines Zusatznutzens bei der **Mortalität**, stuft diesen jedoch aus den folgenden Gründen als beträchtlich ein: • Aufgrund der vergleichsweise langen Überlebenszeit sind signifikante Ergebnisse beim Gesamtüberleben in der betrachteten Therapiesituation selten, weshalb alleine der Nachweis eines statistisch signifikanten Überlebensvorteils die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens rechtfertigt.	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Mit einer Differenz von nahezu 10 Prozentpunkten in Bezug auf den Anteil der Todesfälle (40,7% vs. 50,0%) ist der absolute Effekt auf die Gesamtmortalität als beträchtlich zu werten. • Das vorgelegte Ergebnis zum Gesamtüberleben (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034) ist nahezu identisch mit den Ergebnissen zum Gesamtüberleben bei der Nutzenbewertung von Carfilzomib bei multiplem Myelom (HR = 0,791 [0,648; 0,964]; p = 0,020) bzw. Abirateronacetat bei metastasiertem Prostatakarzinom (HR = 0,79 [0,66-0,96]; p = 0,015), auf Basis derer der G-BA jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet hat. • Der Überlebensvorteil unter Ribociclib wird gestützt durch konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-3 und -7, die für die endokrine Kombination mit Ribociclib gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ebenfalls eine statistisch signifikant verlängerte Überlebenszeit belegen (HR = 0,72 [0,57; 0,92]; p = 0,009 bzw. HR = 0,71 [0,54; 0,95]; p = 0,019). Auch das Ergebnis einer Meta-Analyse aus individuellen Patientendaten aller drei Studien MONALEESA-2, -3 und -7 bestätigt dies (HR = 0,769 [0,664; 0,891]; p < 0,001). Angemessen zu berücksichtigen sind außerdem weitere positive Effekte von Ribociclib bei **Morbidität** und **Lebensqualität**, die ebenfalls die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens rechtfertigen: • die erhebliche Verlängerung des PFS, die – trotz der etwas häufigeren Abbrüche wegen UEs – insgesamt eine deutlich längere Behandlung von Patientinnen mit Ribociclib ermöglicht. • die als Folge der späteren Progression statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, in der auch Vertreter der Fachgesellschaften einen hohen Nutzen sehen, da eine Chemotherapie gegenüber der Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren „eine	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen bzw. einen deutlichen Verlust an Lebensqualität“ bedeutet. • die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualitätsskala „Zukunftsperspektive“, die durch weitere numerische Vorteile von Ribociclib bei Symptomen und Lebensqualität gestützt wird. Bei der **Verträglichkeit** geht Novartis wie das IQWiG zwar von einem höheren Schaden durch Ribociclib aus, sieht jedoch eine hierdurch bedingte Herabstufung des Zusatznutzens und insbesondere eine Gleichsetzung mit dem unter Ribociclib erreichten Überlebensvorteil als nicht sachgerecht an. Hier ist eine medizinisch differenzierte Betrachtung unter Berücksichtigung der folgenden Punkte notwendig: • Bestimmend für die Ableitung eines höheren Schadens durch das IQWiG und dessen Einstufung als erheblich sind Veränderungen des Blutbildes sowie (in geringerem Umfang) der Leberwerte. Als Laborparameter sind diese für die Patientinnen nicht unmittelbar spürbar. • Aufgrund des kurzfristig reversiblen Pathomechanismus sind sie transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen innerhalb kurzer Zeit wieder vollständig reversibel. • Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und in der onkologischen Praxis häufig, so dass eine hohe Expertise bei deren Management besteht. • Eine kumulative Toxizität wird nicht beobachtet. Im Gegenteil, die Häufigkeit dieser Ereignisse nimmt im Therapieverlauf kontinuierlich ab. • Ernsthafte Komplikationen wie febrile Neutropenien sind mit einer Inzidenz von < 1,5% nur selten.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Infektionen als mögliche Folge der Myelosuppression sind nicht oder nur geringfügig häufiger. Grad-3/4-Infektionen traten in MONALEESA-2 unter Ribociclib zwar etwas häufiger auf, waren mit 8,7% (vs. 3,6%) aber selten und führten nur in Einzelfällen zum Therapieabbruch. Für Infektionen aller Grade und schwerwiegende Infektionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. • Bei weiteren vom IQWiG als spezifische UEs ausgewählten SOCs mit Nachteilen von Ribociclib betrafen die beobachteten Ereignisse überwiegend den CTCAE-Grad 1 (Augenerkrankungen; Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) oder waren insgesamt selten und gut durch Supportivtherapien zu behandeln (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, CTCAE-Grad 3/4). • Wie die umfangreiche Erhebung patientenberichteter Zielgrößen belegt, führen die Nebenwirkungen außerdem nicht zu einer Einschränkung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität. • Auch behandelnde Ärzte und Vertreter der Fachgesellschaften haben wiederholt auf die gute Behandel- und Kontrollierbarkeit der beobachteten Nebenwirkungen hingewiesen. Die bedeutsamen Vorteile von Ribociclib, insbesondere die unter der Therapie erreichte statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, sind in ihrer Wertigkeit somit deutlich höher anzusiedeln als die gut handhabbaren und überwiegend nicht spürbaren Nebenwirkungen. Eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen ist deshalb nicht angemessen. ***<u>Fazit:</u> In der Gesamtschau ergibt sich der Zusatznutzen von Ribociclib durch Vorteile in drei der vier Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Hervorzuheben ist***	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die im Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens, die die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens rechtfertigt. Demgegenüber stehen negative Effekte bei der Verträglichkeit, die als bedeutend, aber als transient und gut behandelbar eingestuft werden und die Lebensqualität nicht einschränken. Bei der Abwägungsentscheidung ist insbesondere die Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für die Patientin (Tod vs. reversible, nicht wahrnehmbare Laborwertveränderung) ausschlaggebend. Unter Berücksichtigung dessen sowie vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ist eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens bei den Nutzenendpunkten nicht gerechtfertigt. Insgesamt ergibt sich somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV und deshalb ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zVT.	
Einführung Ribociclib (Kisqali®) ist ein selektiver CDK4/6-Inhibitor und zugelassen für die Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (1). Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen als initale endokrinbasierte Therapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat der G-BA *„Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind“* festgelegt (2). Mit dem im März 2018 abgeschlossenen Verfahren hat der G-BA den Zusatznutzen von Ribociclib in	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diesem Anwendungsgebiet bereits bewertet (3). Basis der Bewertung war die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-2, in der Ribociclib plus Letrozol mit der zVT Letrozol (plus Placebo) bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorherige endokrine Therapie in der fortgeschrittenen Situation verglichen wurde (4-7). Der Beschluss wurde bis zum 1. März 2020 befristet, da aus der MONALEESA-2-Studie noch weitere Daten zum Gesamtüberleben erwartet wurden (8, 9). Zum Bewertungsbericht des IQWiG (10) im Rahmen der Neubewertung nach Fristablauf wird hier Stellung genommen. Während sich in der MONALEESA-2-Studie auf Basis des Datenschnitts vom Januar 2017, der Grundlage der ersten Bewertung war, noch kein Überlebensvorteil für einen der Studienarme zeigte, belegen die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom Mai 2019 ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter Ribociclib (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034). Unterstützt wird dies durch statistisch signifikante Vorteile von Ribociclib in Bezug auf das PFS (HR = 0,57 [0,47; 0,69]; p < 0,001), die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (HR = 0,73 [0,60; 0,90]; p = 0,002), die Gesamtansprechrate (43,1% vs. 29,6%; p < 0,001) sowie die klinische Nutzenrate (79,9% vs. 73,1%; p = 0,036). Patientenberichtete Zielgrößen und unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden aufgrund der deutlich längeren Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm mit Hilfe von Time-to-Event-Analysen ausgewertet. Bei der Erhebung von Krankheitssymptomen und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 sowie EQ-5D ergab sich basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung für das Item „Zukunftsperspektive“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib (HR = 0,63 [0,44; 0,899]; p = 0,011). Für die anderen Skalen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich für schwere UEs (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbrüche wegen UEs statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib (HR = 3,99 [3,25; 4,90]; p < 0,001 bzw. HR	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
= 1,52 [1,11; 2,10]; p = 0,009 bzw. HR = 4,08 [2,33; 7,16]; p < 0,001), die maßgeblich durch eine Veränderung von Laborparametern (insbesondere Neutropenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bedingt waren. Diese sind zwar therapie- und bewertungsrelevant, da Maßnahmen ergriffen werden müssen, um diesen Ereignissen entgegenzuwirken, allerdings sind sie für die Patientin nicht unmittelbar spürbar, durch Dosisanpassungen innerhalb kurzer Zeit reversibel und führen nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber – in Übereinstimmung mit der Einschätzung der EMA sowie medizinischer Experten (11-14) – als überwiegend transient und behandelbar eingestuft. Zusammenfassend führt Ribociclib zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben, einer deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, einem verbesserten Tumoransprechen sowie dem verzögerten Einsatz einer Chemotherapie, ohne dass es dabei zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen kommt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV hat Novartis im Dossier deshalb einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Ribociclib abgeleitet. Auch das IQWiG attestiert Ribociclib auf Basis der vorgelegten Daten einen Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“, dessen Ausmaß es jedoch als nur „gering“ einstuft. Außerdem stellt das IQWiG einen geringen Zusatznutzen für die Lebensqualitätsskala „Zukunftsperspektive“ fest. Demgegenüber stehen aus Sicht des Instituts negative Effekte bei der Verträglichkeit, aufgrund derer es eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens für gerechtfertigt hält. Insgesamt wird deshalb ein nicht belegter Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zVT festgestellt (10). Novartis begrüßt die Feststellung eines Zusatznutzens für das Gesamtüberleben, stuft diesen jedoch – gemäß der Vorgehensweise des G-BA in früheren Bewertungsverfahren – als beträchtlich	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ein. Zugleich wird der Vorteil von Ribociclib bei der Mortalität durch weitere positive Effekte beim PFS sowie der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gestützt, die das IQWiG unberücksichtigt lässt. Auch die Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen ist aus Sicht von Novartis nicht angemessen: Hierdurch wird diesen für die Patientinnen überwiegend nicht direkt wahrnehmbaren, transienten, reversiblen, von medizinischen Sachverständigen als gut behandel- und kontrollierbar beschriebenen Ereignissen die gleiche Bedeutung beigemessen wie einer im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Im vorliegenden Dokument soll zu den folgenden Punkten Stellung genommen werden: • Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ (Abschnitt 1) • Berücksichtigung weiterer Vorteile von Ribociclib bei Morbidität und Lebensqualität (Abschnitt 2) • Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen (Abschnitt 3) • Weitere spezifische Aspekte **1. Beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“** Die Ergebnisse der MONALEESA-2-Studie belegen für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für Ribociclib (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034). Während in der Placebo-Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits 50,0% der Patientinnen verstorben waren, betrug der Anteil der Todesfälle in der Ribociclib-Gruppe nur 40,7%. Das mediane	<u>Gesamtbewertung</u> „…Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONALEESA-2-Studie ein Vorteil von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol. …“

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtüberleben im Vergleichsarm lag bei 51,4 Monaten, im Ribociclib-Arm wurde der Median bislang noch nicht erreicht. Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird vom IQWiG jedoch nur als „gering" eingestuft (10). Begründet wird dies mit der Lage der oberen Grenze des Konfidenzintervalls und den Verweis auf die in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebene Methodik (15), nach der für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für das Gesamtüberleben die Unterschreitung eines Schwellenwerts von 0,95 gefordert wird. Die Vorgehensweise des Instituts weist allerdings verschiedene methodische Schwächen auf. Diese wurden bereits ausführlich im Rahmen des Stellung-nahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ticagrelor diskutiert (16), weshalb dies in der vorliegenden Stellungnahme nicht im Detail vertieft werden soll. Hervorzuheben ist jedoch, dass der G-BA die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens regelhaft *nicht* auf dieser Methodik abstellt. Für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens fordert die AM-NutzenV eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“. Dieses Kriterium kann mit der unter Ribociclib erreichten statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos zweifelsohne als erfüllt angesehen werden. Mit einer Differenz von nahezu 10 Prozentpunkten in Bezug auf den Anteil der Todesfälle in den beiden Studienarmen (40,7% vs. 50,0%) ist außerdem der absolute Effekt auf die Gesamtmortalität in der vorliegenden Studie als beträchtlich zu werten. Bei der Quantifizierung des Zusatznutzens sind zudem indikations- sowie linienspezifische Besonderheiten angemessen zu berücksichtigen. Eine Vorgehensweise, die – wie die Methodik des IQWiG – ausschließlich auf der numerischen Betrachtung starrer Schwellenwerte beruht, wird diesen jedoch in keiner Weise gerecht. So wird der Nachweis einer statistisch signifikant	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verlängerten Überlebenszeit bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom – und hierbei insbesondere in der betrachteten frühen Therapielinie – durch das vergleichsweise lange Postprogressions-Überleben sowie den Einsatz vielfältiger und heterogener weiterer Therapielinien erschwert (17). Auch Vertreter der Fachgesellschaften haben dies wiederholt hervorgehoben und betont, wie selten aus diesem Grund der Nachweis eines signifikanten Überlebensvorteils in der vorliegenden Therapiesituation ist (12-14, 18). So stellt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Ribociclib im Jahr 2019 fest (14): *„Ein Vorteil für das Gesamtüberleben ist in mehr als 3 Dekaden unter Phase-III-Studienbedingungen bislang bei HR-positiven Patientinnen sehr selten und dann nur bei endokrin vorbehandelten Patientinnen im Vergleich zu der nicht mehr adäquaten Vergleichstherapie Megestrolacetat nachgewiesen worden.“* Alleine die Tatsache, dass in der MONALEESA-2-Studie überhaupt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ribociclib nachgewiesen werden konnte, ist somit bereits als bislang nicht erreichter therapeutischer Fortschritt im Anwendungsgebiet zu werten und rechtfertigt die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für diesen Endpunkt. Tatsächlich sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie MONALEESA-2 (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034) sowohl in Bezug auf den Punktschätzer als auch im Hinblick auf 95%-Konfidenzintervall und p-Wert nahezu identisch mit den Ergebnissen zum Gesamtüberleben bei der Nutzenbewertung von Carfilzomib in der Indikation „Multiples Myelom“ (HR = 0,791 [0,648; 0,964]; p = 0,020), auf Basis derer der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib gegenüber der der zVT Bortezumib abgeleitet hat (19, 20). Gleiches gilt für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat bei metastasiertem Prostatakarzinom, bei der der G-BA ebenfalls einen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vergleichbaren Effekt beim Gesamtüberleben als beträchtlich eingestuft hat (HR = 0,79 [0,66; 0,96]; p = 0,015) (21, 22). Weiter gestützt wird der Überlebensvorteil unter Ribociclib durch konsistente Ergebnisse aus den randomisierten kontrollierten Studien MONALEESA-3[1] und MONALEESA-7[2]: Auch diese belegen für die endokrine Kombinationstherapie mit Ribociclib gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit mit ähnlichem Ausmaß (HR = 0,72 [0,57; 0,92]; p = 0,009 bzw. HR = 0,71 [0,54; 0,95]; p = 0,019) (23, 24). Somit zeigt sich in allen betrachteten Anwendungsgebieten ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch Ribociclib. Bestätigt wird dies durch die Ergebnisse einer im Rahmen der Stellungnahme durchgeführten Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten aus den Studien MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7, die über alle Studien hinweg eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von beträchtlichem Ausmaß durch Ribociclib belegen (HR = 0,769 [0,664; 0,891]; p < 0,001) (25). Die Konsistenz der Therapieeffekte in den drei Studien ist in der nachfolgenden Abbildung 1 zusammen mit dem gepoolten Effektschätzer aus der Meta-Analyse veranschaulicht.	

[1] In der MONALEESA-3-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Placebo plus Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorherige endokrine Therapie in der fortgeschrittenen Situation untersucht. Die Studie MONALEESA-3 ist Gegenstand der parallel durchgeführten Neubewertung nach Fristablauf für die Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen als initiale endokrinbasierte Therapie und bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

[2] In der MONALEESA-7-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib plus Goserelin plus Tamoxifen oder NSAI (Letrozol oder Anastrozol) im Vergleich zu Placebo plus Goserelin plus Tamoxifen oder NSAI bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorherige endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation untersucht.

Abbildung 1: ***Meta-Analyse zum Gesamtüberleben für den Vergleich von Ribociclib vs. Placebo basierend auf individuellen Patientendaten aus den Studien MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7.***

<u>Fazit:</u> Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV, vor dem Hintergrund des großen absoluten Effekts auf die Gesamtmortalität sowie unter Berücksichtigung der betrachteten Therapiesituation ist der Zusatznutzen von Ribociclib für den Endpunkt „Gesamtüberleben" – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA im Rahmen früherer Bewertungsverfahren – als beträchtlich einzustufen.

2. Berücksichtigung weiterer Vorteile von Ribociclib bei Morbidität und Lebensqualität

Der Vorteil von Ribociclib bei der Mortalität wird außerdem durch weitere positive Effekte bei Morbidität und Lebensqualität gestützt, die das IQWiG jedoch nicht bzw. nicht angemessen berücksichtigt:

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Progressionsfreies Überleben Für das PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter, bedeutsamer Vorteil für Ribociclib mit einer Verlängerung des medianen PFS um 11,6 Monate von 16,0 Monaten im Placebo-Arm auf 27,6 Monate im Ribociclib-Arm (HR = 0,57 [0,47; 0,69]; p < 0,001). Das IQWiG stuft den Endpunkt jedoch mit Verweis auf die mit Hilfe bildgebender Verfahren vorgenommene Erhebung und die dadurch bedingte fehlende Wahrnehmbarkeit als nicht patientenrelevant ein (26). Wie bereits ausführlich in früheren Stellungnahmen diskutiert (27, 28), schließt dies die Patientenrelevanz des PFS jedoch keinesfalls aus. So ergibt sich die Patienten- und Therapierelevanz direkt aus den Maßnahmen, die als unmittelbare Konsequenz der Progression getroffen werden müssen (z. B. die Therapiebeendigung). Mit eben dieser Begründung hat der G-BA auch eine Veränderung von Laborwerten der CTCAE-Grade 3/4, die für die Patientin ebenfalls nicht spürbar ist, als patientenrelevant eingestuft (29). Tatsächlich zieht auch das IQWiG im vorliegenden Verfahren Abbrüche aufgrund von UEs uneingeschränkt für die Bewertung heran und leitet hieraus einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes von Ribociclib ab (10), obwohl diese maßgeblich durch veränderte Laborwerte bestimmt waren und somit auch hier – wie bei einer mittels Bildgebung erfassten Progression – die therapeutische Konsequenz (Therapieabbruch) auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (veränderter Laborparameter) getroffen wird. In Analogie hierzu muss somit auch eine radiologisch gemessene Progression, die aufgrund der Leitlinienempfehlung zum Therapiewechsel ebenfalls in einem Therapieabbruch resultiert, als relevant bewertet werden. Neben der unterschiedlichen Bedeutung für die Patientin ist dabei jedoch zu berücksichtigen, dass Patientinnen im Ribociclib-Arm – trotz der etwas häufigeren Abbrüche wegen UEs – aufgrund der späteren Progression insgesamt deutlich länger von der Behandlung profitierten. So war die Zeit bis zur Beendigung der Studienbehandlung im Ribociclib-Arm statistisch signifikant länger als im	*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 Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung 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 zugunsten von Ribociclib. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Placebo-Arm (Median: 20,3 Monate vs. 13,7 Monate; HR = 0,71 [0,60; 0,84]; p < 0,001) (Tabelle 1, Abbildung 2) (30). Auch die vom G-BA geforderte Umsetzung des verlängerten PFS in Vorteile beim Gesamtüberleben (31) wird in der Studie MONALEESA-2 vollumfänglich erfüllt. Schon alleine deshalb ist das PFS als relevanter Endpunkt für die Bewertung heranzuziehen und der diesbezügliche Vorteil von Ribociclib als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV zu werten.	Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente 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. 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

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. 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. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie Den Vorteil von Ribociclib hinsichtlich der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (HR = 0,73 [0,60; 0,90]; p = 0,002) lässt das IQWiG ebenfalls unberücksichtigt (10). Im Rahmen	*Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie* Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des vorherigen Verfahrens wurde dabei auf mögliche Unsicherheiten bei der Ergebnisinterpretation verwiesen (8, 26). Dagegen hält Novartis weiterhin am Zusatznutzen von Ribociclib für diesen Endpunkt fest, da Patientinnen unter Ribociclib aufgrund der späteren Progression deutlich länger behandelt werden und deshalb plausibel ist, dass hierdurch die nebenwirkungsreichere Chemotherapie hinausgezögert wird. Auch Vertreter der Fachgesellschaften sehen einen hohen Nutzen in der verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer Chemotherapie durch Ribociclib (12, 32, 33), die gegenüber der Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren „eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen bzw. einen deutlichen Verlust an Lebensqualität“ bedeute (12). So sind myelosuppressive Nebenwirkungen wie Neutropenien zwar unter beiden Therapieregimen häufig, allerdings führt Ribociclib nicht – wie eine zytotoxische Chemotherapie – zur Apoptose hämatopoetischer Stammzellen, sondern bewirkt einen Zellzyklusarrest, der nach Dosisreduktion/-unterbrechung wieder kurzfristig und vollständig reversibel ist (34). Demgemäß ist die Inzidenz febriler Neutropenien als schwerwiegende Komplikation einer höhergradigen Neutropenie mit rund 1,4% unter Ribociclib deutlich niedriger als unter myelosuppressiven Chemotherapien, unter denen Inzidenzen von bis zu 23% beschrieben werden (1, 35). Anders als bei einer Chemotherapie entsteht bei Ribociclib auch keine kumulative Toxizität (34, 36). Weitere wichtige Unterschiede im Nebenwirkungsprofil beschreibt die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) wie folgt (37): *„Im Vergleich zur Behandlung mit einer Chemotherapie treten unter Ribociclib keine irreversiblen Nebenwirkungen (z.B. periphere Polyneuropathie, Kardiotoxizität) auf (38). Ebenso sind Nebenwirkungen, 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*	ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein. 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(z.B. GCSF-Präparate, Antiemetika) kommen unter Ribociclib ebenfalls kaum zum Einsatz (39, 40).“	Die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
Patientenberichtete Zielgrößen Patientenberichtete Zielgrößen wurden mittels EORTC QLQ-C30/BR23 sowie EQ-5D umfassend erhoben. Für das Item „Zukunftsperspektive“ attestiert das IQWiG dabei einen geringen Zusatznutzen von Ribociclib (10). Wie den Ergebnissen in Dossiermodul 5 zu entnehmen ist (HR = 0,63 [0,44; 0,899]; p = 0,011) (7), ist das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt – selbst nach der Methodik des IQWiG aufgrund der Lage der oberen Konfidenzintervallgrenze (15) – jedoch als beträchtlich einzustufen. Nicht nachvollziehbar ist zudem, warum dieser positive Effekt nicht in die Abwägungsentscheidung des Instituts einfließt[3], insbesondere nicht vor dem Hintergrund des hohen Stellenwertes, der der Lebensqualität in der betrachteten palliativen Therapiesituation beigemessen wird (41). So hat der G-BA auch Vorteile bei einzelnen Teilaspekten der Lebensqualität in früheren Verfahren in die Gesamtbewertung einbezogen (20, 42). Weiter gestützt wird der Zusatznutzen von Ribociclib durch deutliche numerische Vorteile von Ribociclib bei weiteren Lebensqualitätsskalen (z.B. emotionale Funktion: HR = 0,76 [0,57; 1,02]; p	*Symptomatik* Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Für Patienten <65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter

[3] Vgl. IQWiG-Bericht, S. 39: *„In der Gesamtschau steht damit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben einem Hinweis auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß gegenüber.“*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
= 0,069) bzw. Symptomen (z.B. Schmerzen: 0,72 [0,50; 1,03]; p = 0,068), eine Tatsache, die der G-BA in früheren Verfahren ebenfalls unterstützend berücksichtigt hat (42). Zu beachten ist zudem, dass viele Patientinnen in der hier betrachteten frühen Phase der fortgeschrittenen Erkrankung noch keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen (43) und Ziel der Therapie deshalb weniger die Verbesserung als vielmehr der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist (12, 14). Alleine die Tatsache, dass die Lebensqualität unter der Therapie mit Ribociclib stabil bleibt, die gesteigerte therapeutische Effektivität also nicht mit Einbußen in der Lebensqualität einhergeht, ist somit bereits als positiv zu werten, eine Einschätzung, die auch von Vertretern der Fachgesellschaften geäußert wurde (12, 14, 33). Aufgrund der fehlenden Erfassung patientenberichteter Zielgrößen über die Progression hinaus ist außerdem davon auszugehen, dass der Therapieeffekt von Ribociclib auf diese Endpunkte eher unterschätzt wird, da eine Krankheitsprogression in der Regel mit einer Verschlechterung von Krankheitssymptomatik und Lebensqualität verbunden ist (44-46), Progressionsereignisse im Placebo-Arm aber deutlich früher eintraten als im Ribociclib-Arm. ***<u>Fazit:</u> Weitere Vorteile von Ribociclib bei Morbidität und Lebensqualität, insbesondere die erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, die verzögerte Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie sowie die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Zukunftsperspektive, rechtfertigen ebenfalls die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens und sind bei der Bewertung angemessen zu berücksichtigen.***	Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Gesundheitszustand* In der Studie MONALEESA-2 wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) 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 Punkten vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor. In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. In den Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Letrozol. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für den Endpunkt „Zukunftsperspektive“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Für den Endpunkt „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein moderater Vorteil in nur einer Domäne feststellen. <u>Gesamtbewertung</u> „…In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten.
3. Keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch Nebenwirkungen Trotz des statistisch signifikanten Vorteils beim Gesamtüberleben sieht das IQWiG den Zusatznutzen von Ribociclib als nicht belegt an (10). Begründet wird dies mit einer Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund eines höheren Schadens von Ribociclib bei den Nebenwirkungen, dessen Ausmaß das IQWiG als erheblich einstuft. Bestimmend für die Ableitung des höheren Schadens seien dabei UEs der CTCAE-Grade 3 und 4, bei denen es sich überwiegend um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und hier vor allem um Neutropenien handele. Ein höherer Schaden zeige sich jedoch auch bei schweren Infektionen sowie bei der Gesamtrate der SUEs sowie der Abbrüche aufgrund von UEs.	<u>Nebenwirkungen</u> Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Differenzierte Bewertung vor dem Hintergrund bedeutsamer Vorteile bei den Nutzenendpunkten Novartis geht bei der Verträglichkeit zwar ebenfalls von einem höheren Schaden durch Ribociclib aus, sieht jedoch eine hierdurch bedingte Herabstufung des Zusatznutzens als unverhältnismäßig an. So ist bei der Bewertung der Nebenwirkungen eine medizinisch differenzierte Betrachtung vor dem Hintergrund der bedeutsamen Vorteile von Ribociclib, insbesondere bei Mortalität und Morbidität, erforderlich. Wie auch das IQWiG feststellt, ist der Unterschied bei der Gesamtrate der Grad-3/4-Ereignisse überwiegend durch eine Veränderung des Blutbildes, insbesondere Neutropenien, bedingt. Daneben trägt die unter Ribociclib gehäuft auftretende Erhöhung von Leberwerten zu diesem Effekt bei, die auch maßgeblich den Unterschied bei den Abbrüchen wegen UEs bestimmt. Die Nachteile von Ribociclib bei den vom IQWiG als spezifische UEs ausgewählten Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Untersuchungen“ sind ebenfalls auf diese Ereignisse zurückzuführen. Eine Veränderung des Blutbilds sowie (in geringerem Umfang) der Leberwerte ist somit bestimmend für die Ableitung eines höheren Schadens durch das IQWiG und dessen Einstufung als erheblich. Das Ausmaß des Schadens bei weiteren bei der Abwägungsentscheidung des IQWiG hervorgehobenen Verträglichkeitsendpunkten wie schweren Infektionen sowie der Gesamtrate der SUEs stuft das Institut selbst als nur gering ein. Bei der Abwägung, ob diese überwiegend durch Laborwertveränderungen bestimmten Nebenwirkungen tatsächlich den Vorteil einer bislang nicht erreichten Verlängerung der Überlebenszeit aufwiegen, sind jedoch die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:	*Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)* Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. *Abbruch wegen UE* Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Im Interventionsarm brachen 19,8 % der Patientinnen, im Kontrollarm 4,5 % der Patientinnen die komplette oder einen Teil der Studienmedikation ab. *Spezifsche UE* Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Nachteile der Kombination aus Ribociclib plus Letrozol gegenüber Letrozol hinsichtlich der Endpunkte „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (CTCAE-Grad 3 oder 4), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (CTCAE-Grad 3 oder4), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4) und „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4).

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Weder Neutropenien noch veränderte Leberwerte sind für die Patientinnen unmittelbar spürbar. • Aufgrund des kurzfristig reversiblen Pathomechanismus sind sie transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen innerhalb kurzer Zeit wieder vollständig reversibel. • Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und in der onkologischen Praxis häufig, so dass eine hohe Expertise bei deren Management besteht (12). • Eine kumulative Toxizität wird nicht beobachtet. Im Gegenteil, die Häufigkeit dieser Ereignisse nimmt im Therapieverlauf kontinuierlich ab (Tabelle 2, Tabelle 3) (30). • Ernsthafte Komplikationen wie febrile Neutropenien sind mit einer Inzidenz von < 1,5% nur selten. • Infektionen als mögliche Folge der Myelosuppression sind nicht oder nur geringfügig häufiger. Grad-3/4-Infektionen traten in der MONALEESA-2-Studie unter Ribociclib zwar etwas häufiger auf (HR = 2,13 [1,08; 4,18]; p = 0,024), waren mit 8,7% (vs. 3,6%) aber nur selten und führten nur bei 3 Patientinnen (0,9%) zum Therapieabbruch. Infektionen aller Grade sowie schwerwiegende Infektionen waren unter Ribociclib dagegen nicht statistisch signifikant häufiger als unter der zVT. • Trotz der etwas häufigeren Abbrüche aufgrund von UEs konnten Patientinnen im Ribociclib-Arm aufgrund der deutlich verzögerten Krankheitsprogression sehr viel länger mit der Studienmedikation behandelt werden als Patientinnen im Vergleichsarm (siehe Abschnitt 2).	Die im Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ enthaltenen Neutropenien (CTCAE-Grad 3 oder 4) stellen hier das bestimmende Ereignis dar. <u>Gesamtbewertung</u> „…In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail der benannten spezifischen UE vor. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen haben in Studien unter den Patientinnen, die Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation 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

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) stellt diesbezüglich fest (12) *„Die Nebenwirkungen bestehen zumeist zu Beginn der Therapie; nach entsprechender Dosisanpassung (falls notwendig) kann die Therapie in den allermeisten Fällen problemlos fortgeführt werden“*. Hinsichtlich der Belastung für die betroffene Patientin sind diese Ereignisse somit in keiner Weise mit Nebenwirkungen zu vergleichen, die symptomatisch sind und über den gesamten Therapieverlauf andauern oder – wie bei Chemotherapie-induzierten Neuropathien (47) – sogar über das Ende der Therapie hinaus fortbestehen. Dass das IQWiG diesen nicht spürbaren, reversiblen Laborwertveränderungen die gleiche Wertigkeit beimisst wie einer verlängerten Überlebensdauer, ist somit nicht nachvollziehbar. Auch die Nachteile von Ribociclib bei weiteren durch das IQWiG als spezifische UEs ausgewählten Systemorganklassen sind keinesfalls mit dem unter Ribociclib erreichten Überlebensvorteil gleichzusetzen und wurden dementsprechend bei der Abwägungsentscheidung des Instituts nicht weiter berücksichtigt: Sowohl bei „Augenerkrankungen“ (31,4% vs. 13,6%) als auch bei „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (65,0% vs. 39,4%) betrafen über 70% der Ereignisse im Ribociclib-Arm den CTCAE-Grad 1. Grad-3-Ereignisse wurden nur in Einzelfällen, Grad-4-Ereignisse überhaupt nicht beobachtet. „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad 3/4)“ waren mit 14,7% vs. 4,2% nicht sehr häufig, beschränkten sich fast ausschließlich auf den Grad 3 und sind – wie auch behandelnde Ärzte bestätigen (13) – gut mit Supportivtherapien (48) behandelbar. Tatsächlich nahm die Häufigkeit dieser Ereignisse im Therapieverlauf kontinuierlich ab (Tabelle 4). Für die QLQ-C30-Symptome „Übelkeit/Erbrechen“ und „Diarrhö“ ergaben sich außerdem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, was ebenfalls für die gute Behandelbarkeit dieser Nebenwirkungen spricht.	Nebenwirkungen auf Basis der Studienergebnisse möglicherweise unterschätzt. …“ <u>Gesamtbewertung</u> In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend ist die durch Ribociclib erreichte Verlängerung der Überlebenszeit in ihrer Wertigkeit somit deutlich höher anzusiedeln als die gut handhabbaren und überwiegend nicht spürbaren Nebenwirkungen. Tatsächlich hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Cabozantinib einen Zusatznutzen festgestellt und damit selbst einem nur als gering eingestuften Zusatznutzen bei der Mortalität eine höhere Bedeutung beigemessen als Nachteilen bei den Nebenwirkungen, obwohl diese alle übergeordneten UE-Kategorien betrafen, das IQWiG basierend hierauf einen höheren Schaden von bis zu erheblichem Ausmaß festgestellt hat und dieser – anders als bei Ribociclib – nicht maßgeblich auf asymptomatische Laborwertveränderungen zurückzuführen war (49, 50).	
Auswirkungen auf Gesundheitszustand und Lebensqualität Umfangreiche zu patientenberichteten Zielgrößen vorgelegte Daten belegen zudem, dass unter Ribociclib auftretende UEs nicht zu einer Einschränkung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität führen. Das IQWiG wendet jedoch ein, dass die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen nicht durch die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und zur Lebensqualität in Frage gestellt würden, da die unterschiedlichen Operationalisierungen (mindestens 1 Ereignis vs. dauerhafte Verschlechterung) einen solchen Rückschluss nicht zuließen (10). Es ist sicherlich richtig, dass die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse *per se* nicht durch die Ergebnisse zu patientenberichteten Zielgrößen in Frage gestellt werden. Allerdings beinhaltet die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung eine zusätzliche Information über die Behandelbarkeit dieser Ereignisse, ein für die Ergebnisinterpretation zentraler klinischer Aspekt. Dementsprechend hat das IQWiG im Rahmen früherer Verfahren selbst festgestellt, dass die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung klinisch sinnvoll ist (26, 51, 52). So kann davon ausgegangen	<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für den Endpunkt „Zukunftsperspektive“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Für den Endpunkt „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

werden, dass ein kurzzeitiges Auftreten z.B. der oben erwähnten gastrointestinalen Ereignisse – insbesondere vor dem Hintergrund des langfristigen Therapieziels eines verlängerten Gesamtüberlebens – für die Patientinnen akzeptabel ist, solange diese nicht dauerhaft bestehen und nicht zu einer längerfristigen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Dass es eben nicht zu einer dauerhaften Verschlechterung kommt, wird durch die vorgelegten Auswertungen uneingeschränkt belegt. Nach Aussage der behandelnden Ärzte bestätigt zudem auch ihre umfangreiche Erfahrung bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit Ribociclib im Klinikalltag, dass die Lebensqualität nicht durch unter der Therapie auftretende Nebenwirkungen beeinträchtigt wird (12, 13).	In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich ein moderater Vorteil in nur einer Domäne feststellen. <u>Gesamtbewertung</u> „…Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten. …“
Einschätzung der Fachgesellschaften und der EMA Gemäß den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist auch die Einschätzung behandelnder Ärzte und der Fachgesellschaften, die auf umfassender Erfahrung im Klinikalltag basiert, angemessen zu berücksichtigen. Diese haben in ihren Stellungnahmen zu den vorangegangenen Bewertungsverfahren wiederholt die gute Handhabbarkeit des Nebenwirkungsprofils von Ribociclib betont: • Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (14): *„Die unerwünschten Wirkungen von CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib sind mittlerweile bekannt und umfassend beschrieben. In erster Linie handelt es sich hierbei um hämatologische Nebenwirkungen, die durch Dosisreduktion oder Zyklusverschiebung in praxi gut therapiert werden können. […] Insgesamt ist Ribociclib eine klinisch gut handhabbare Therapie, […].“* • Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) (37): *„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*	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neutropenie) handelt es sich um eine laborchemisch messbare, gut zu überwachende und für die Patientin nicht spürbare Nebenwirkung. […] Ebenso sind die vermehrt auftretenden Leberwerterhöhungen leicht zu überwachen und für die Patientin nicht spürbar". • Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) (12): *„In Hinblick auf die hohe Effektivität, bei gleichzeitig hervorragender klinischer Verträglichkeit und hauptsächlich laborchemischen, gut kontrollierbaren Nebenwirkungen, wird die Kombination der endokrinen Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und ist mittlerweile klinischer Standard und Therapie der Wahl. […] Wesentlich ist in diesem Zusammenhang die gute Lebensqualität verbunden mit einem gut behandelbaren Nebenwirkungsspektrum."* Außerdem sind aus den Wortprotokollen zur mündlichen Anhörung im Rahmen der vorangegangenen Nutzenbewertungen von Ribociclib praxisnahe Informationen zu Nebenwirkungen des Medikaments zu entnehmen: • Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO) (33): *„Die zusätzlichen Nebenwirkungen sind fast alle Labornebenwirkungen. Insgesamt ist das gut verträglich, das merken wir deutlich"*. • Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO) (13): *„Grundsätzlich ist die Frage nach dem Nebenwirkungsprofil in der letztendlich palliativen Erkrankungssituation natürlich wichtig. Es ist allerdings so, dass wir gerade in diesem Rahmen auch bei den anderen Cdk4/6-Inhibitoren immer wieder darüber gesprochen haben: In klinischer Realität ist das tatsächlich ein sehr kleines Problem, wenn überhaupt. […] Von daher ist zwar numerisch der Anteil an*	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schwergradigen Neutropenien vorhanden; das ist aber ein Laboreffekt, der für die Patienten in den allermeisten Fällen keine wirkliche Relevanz hat.“ Die EMA bewertet die Verträglichkeit von Ribociclib u. a. wie folgt (11): *„The toxicity of ribociclib regardless of accompanying endocrine therapy is considered manageable with appropriate risk minimization measures as described in the product information and in the RMP.“* Insgesamt besteht also ein breiter Konsens, dass zwischen der Veränderung von Laborparametern und symptomatischen Nebenwirkungen zu differenzieren ist und die Nebenwirkungen von Ribociclib, insbesondere die das Nebenwirkungsprofil bestimmenden Neutropenien, in der klinischen Praxis gut zu handhaben sind. Dementsprechend fordert die AGO diesbezüglich eine *„realistische Beurteilung vorübergehender Nebenwirkungen im Kontext der Wirksamkeit der Therapie“* (14) und die DGS stellt in ihrer Stellungnahme zum vorangegangen Bewertungsverfahren von Ribociclib abschließend fest: *„Der bei den jeweiligen Endpunkten festgestellte Zusatznutzen wird nicht durch die Nebenwirkungen geschmälert“* (12).	
<u>Fazit:</u> In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient, asymptomatisch und gut behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher – insbesondere vor dem Hintergrund der bedeutsamen Vorteile von Ribociclib bei Mortalität, Morbidität und Lebensqualität – keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.	<u>Gesamtbewertung</u> „…In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4. Gesamtaussagen zum Zusatznutzen In der Gesamtschau ergibt sich der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zVT durch Vorteile in drei der vier Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere die im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, die die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Kategorie „Mortalität“ rechtfertigt. Dazu kommen Vorteile von Ribociclib bei den Morbiditätsendpunkten „Progressionsfreien Überleben“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ sowie der Lebensqualitätsskala „Zukunftsperspektive“, die den beträchtlichen Zusatznutzen weiter stützen. Demgegenüber stehen negative Effekte bei der Verträglichkeit, die als bedeutend, aber als transient und gut behandelbar eingestuft werden und die Lebensqualität nicht einschränken. Bei der Abwägung zwischen den Vorteilen bei den Nutzenendpunkten sowie den Nachteilen bei den Schadenendpunkten ist insbesondere die Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für die betroffene Patientin (Tod versus reversible, nicht wahrnehmbare Veränderung eines Laborparameters) ausschlaggebend. Der Vergleich von Nutzen und Nebenwirkungen kann somit nicht rein formell auf Basis statistisch-methodischer Verfahren erfolgen, sondern muss aus klinischer Sicht – insbesondere auch unter Einbeziehung der Erfahrung behandelnder Onkologen sowie Fachgesellschaften – geführt werden. Unter Berücksichtigung dessen sowie vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung werden die Nebenwirkungen nicht als derartig gravierend eingestuft, dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens von	Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.“

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ribociclib, der sich in den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Lebensqualität“ ergibt, gerechtfertigt wäre. Die Aussagekraft der Nachweise ist dabei – wie bereits ausführlich im Dossier dargestellt – aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auch das IQWiG sieht lediglich für patientenberichtete Zielgrößen sowie unerwünschte Ereignisse endpunktspezifische Verzerrungsaspekte, die sich jedoch – wie oben sowie (ebenfalls) im Dossier diskutiert – zuungunsten von Ribociclib auswirken und somit eher zu einer Unterschätzung des Vorteils bzw. Überschätzung des Nachteils durch Ribociclib führen. Die Aussagen zum Zusatznutzen von Ribociclib werden außerdem durch konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-3 sowie MONALEESA-7 gestützt, in denen ebenfalls die Wirksamkeit der endokrinen Kombination mit Ribociclib gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht wurden (27, 53, 54). Auch hier konnten eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des PFS sowie eine verzögerte Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie nachgewiesen werden, ohne dass es dabei zu Einschränkungen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen kam. Im Gegenteil, in der MONALEESA-7-Studie zeigten sich sogar Vorteile von Ribociclib bei verschiedenen Lebensqualitätsskalen sowie bei den Krankheitssymptomen. Auch dies sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten aller drei Studien untermauert somit die hohe Aussagesicherheit der vorgelegten Nutzennachweise aus der Studie MONALEESA-2.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit: ***In der Gesamtschau verbleiben also überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zVT damit mit hoher Aussagesicherheit als beträchtlich einzustufen.***	Gesamtbewertung „…In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.“

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A20-21 S. 20	Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an (10), dass die zur Auswertung des Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ verwendeten Responsekriterien „Verschlechterung um ≥ 7 beziehungsweise ≥ 10 Punkte“ nicht validiert und die Auswertungen folglich nicht verwertbar seien. Weiterhin läge die für den EQ-5D prädefinierte Analyse der Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse) nicht vor. Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung: Die genannten Responsekriterien hat der G-BA im Rahmen früherer Verfahren bereits mehrfach akzeptiert (8, 31, 55). Aus Gründen der Verfahrenskonsistenz sind die hierauf basierenden Responderanalysen auch im vorliegenden Verfahren zu berücksichtigen. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass die hier vorliegenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen – wie das IQWiG selbst feststellt (56) – nur bei einer Auswertung basierend auf Time-to-Event-Analysen adäquat berücksichtigt werden. Auch für die Bewertung der klinischen Relevanz von Effekten weisen Responderanalysen auf Basis einer MID (minimally important difference) gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile auf (15, 55). Dementsprechend haben sowohl IQWiG als auch G-BA im Rahmen früherer Bewertungsverfahren die Operationalisierung der Zeit bis zur Verschlechterung einer Auswertung basierend auf Mittelwertdifferenzen vorgezogen (57, 58). Auch bei der Erstbewertung der MONALEESA-2-Studie hat der G-BA die vorgelegten Responderanalysen uneingeschränkt bei der Bewertung berücksichtigt (8). Um dennoch der Forderung des IQWiG nach einer Auswertung basierend auf Mittelwertdifferenzen nachzukommen, werden ergänzend mit dieser Stellungnahme in Tabelle 5 außerdem die MMRM-Analysen zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ vorgelegt. In Tabelle 6 werden die	*<u>Gesundheitszustand</u>* In der Studie MONALEESA-2 wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) 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 Punkten vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswertungen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert aufgeführt. Der zugehörige zeitliche Verlauf ist in Abbildung 3 grafisch dargestellt.	In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. In den Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ribociclib in Kombination mit Letrozol. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen. In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.
A20-21 S. 31	Für die EORTC QLQ-C30-Skala „Dyspnoe“ ergab sich bei Betrachtung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONALEESA-2-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ribociclib + Letrozol und Placebo + Letrozol. Das IQWiG stellt für diesen Endpunkt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ fest. Da sich für Patientinnen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib zeigt, leitetet es basierend hierauf für die Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahre einen geringeren Nutzen von Ribociclib für diesen Endpunkt ab (10). Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung: Bei der Interpretation des vorliegenden Subgruppenergebnisses ist zu beachten, dass die in Interaktionstests beobachteten Ergebnisse oft weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie – insbesondere bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal – Ungleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen sind, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen (59-64). Auch im	*<u>Symptomatik</u>* Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Fall wird das globale Signifikanzniveau aufgrund der fehlenden Korrektur für multiples Testen bei den einzelnen Interaktionstests nicht eingehalten, weshalb die tatsächliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen deutlich höher liegt (65, 66). Darüber hinaus beruhen die Ergebnisse auch in der Gesamtpopulation nur auf einer sehr geringen Ereigniszahl (24 Ereignisse [7,2%] im Ribociclib-Arm bzw. 12 Ereignisse [3,6%] im Placebo-Arm). Bei dem untersuchten Merkmal handelt es sich außerdem nicht um einen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Somit bestehen potenzielle Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Subgruppen, die wiederum in den beiden Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein können, so dass alleine hieraus statistisch signifikante Interaktionen resultieren können. Die Validität der Ergebnisinterpretation wird somit sowohl durch die fehlende Adjustierung für multiples Testen als auch durch die geringe Ereigniszahl in der Gesamtpopulation sowie die fehlende Stratifizierung nach dem zugehörigen Subgruppenmerkmal und die daraus resultierende Unsicherheit bezüglich der Ähnlichkeit der Behandlungsgruppen in Frage gestellt. Eine getrennte Feststellung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Dyspnoe“ in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen ist somit nicht sachgerecht. Tatsächlich hat der G-BA in früheren Bewertungsverfahren Effektmodifikationen, die lediglich einmal auftraten oder auf einer nur geringen Ereigniszahl beruhten, als nicht valide betrachtet und im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt (8, 59, 67, 68).	eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Für Patienten <65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <u>Gesamtbewertung</u> „…In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. …“
A20-21 S. 32-33	Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an (10), dass für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ keine Informationen zum Anteil an SUEs oder schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) vorlägen. Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung: Novartis stellt in der vorliegenden Stellungnahme Angaben zu jeglichen UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad 3–4), die zum Therapieabbruch führten, in Tabelle 7 dar.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	Ergänzend wird mit dieser Stellungnahme die neue Fachinformation (Stand: April 2020) von Ribociclib (Kisqali®) vorgelegt (1). Diese beinhaltet die Ergebnisse zum statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant basierend auf dem Datenschnitt vom 03. Juni 2019 der Studie MONALEESA-3.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 1: Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation – Studie MONALEESA-2

CLEE011A2301 – Additional analysis (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 5-1 (Page 1 of 1)
Time to discontinuation of study treatment independent of reason
Full Analysis Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI [d]
All patients					
Placebo + Letrozole 2.5 mg	303/334 (90.7)	13.7 (12.88, 15.97)			
Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg	274/334 (82.0)	20.3 (16.72, 23.92)	< 0.001	0.71	(0.60, 0.84)

[a] Both log-rank test and Cox model are stratified by lung and/or liver metastasis as per IRT. Two sided p-value based on Log-rank test is reported.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germws_t5_01.sas@@/main/3 02JUN20:16:14 Final

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation – Studie MONALEESA-2

Number of patients still at risk

CLEE011A2301 - Additional analysis (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-24 (Page 1 of 3)
Grade 3/4 Neutropenia adverse events by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
0-3 months		
>= 1 events	125 (37.4)	1 (0.3)
>= 2 events	66 (19.8)	0
>= 3 events	22 (6.6)	0
3-6 months		
>= 1 events	63 (18.9)	1 (0.3)
>= 2 events	16 (4.8)	0
>= 3 events	5 (1.5)	0
6-9 months		
>= 1 events	42 (12.6)	0
>= 2 events	13 (3.9)	0
>= 3 events	1 (0.3)	0
9-12 months		
>= 1 events	39 (11.7)	0
>= 2 events	12 (3.6)	0
>= 3 events	1 (0.3)	0
12-18 months		
>= 1 events	37 (11.1)	0
>= 2 events	13 (3.9)	0
>= 3 events	8 (2.4)	0

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germws_t4_24.sas@@/main/1 19JUN20:15:13 Final

Table 4-24 (Page 2 of 3)
Grade 3/4 Neutropenia adverse events by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
18-24 months		
>= 1 events	28 (8.4)	1 (0.3)
>= 2 events	11 (3.3)	0
>= 3 events	6 (1.8)	0
24-30 months		
>= 1 events	32 (9.6)	0
>= 2 events	13 (3.9)	0
>= 3 events	3 (0.9)	0
30-36 months		
>= 1 events	20 (6.0)	0
>= 2 events	10 (3.0)	0
>= 3 events	7 (2.1)	0
36-42 months		
>= 1 events	12 (3.6)	0
>= 2 events	5 (1.5)	0
>= 3 events	1 (0.3)	0
42-48 months		
>= 1 events	8 (2.4)	0
>= 2 events	5 (1.5)	0
>= 3 events	1 (0.3)	0

Table 4-24 (Page 3 of 3)
Grade 3/4 Neutropenia adverse events by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
48-54 months		
>= 1 events	8 (2.4)	0
>= 2 events	3 (0.9)	0
>= 3 events	2 (0.6)	0
54-60 months		
>= 1 events	3 (0.9)	0
>= 2 events	1 (0.3)	0
>= 3 events	1 (0.3)	0

Tabelle 3: Häufigkeit von AST/ALT-Erhöhungen (CTCAE-Grad 3/4) im Studienverlauf – Studie MONALEESA-2

CLEE011A2301 - Additional analysis (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-25 (Page 1 of 3)
Grade 3/4 AST/ALT increased adverse events by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
0-3 months		
>= 1 events	20 (6.0)	5 (1.5)
>= 2 events	6 (1.8)	0
>= 3 events	2 (0.6)	0
3-6 months		
>= 1 events	15 (4.5)	0
>= 2 events	11 (3.3)	0
>= 3 events	3 (0.9)	0
6-9 months		
>= 1 events	2 (0.6)	0
>= 2 events	2 (0.6)	0
>= 3 events	1 (0.3)	0
9-12 months		
>= 1 events	0	3 (0.9)
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
12-18 months		
>= 1 events	4 (1.2)	0
>= 2 events	2 (0.6)	0
>= 3 events	1 (0.3)	0

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germws_t4_25.sas@@/main/1 19JUN20:15:58 Final

Table 4-25 (Page 2 of 3)
Grade 3/4 AST/ALT increased adverse events by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
18-24 months		
>= 1 events	1 (0.3)	0
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
24-30 months		
>= 1 events	3 (0.9)	0
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
30-36 months		
>= 1 events	1 (0.3)	0
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
36-42 months		
>= 1 events	0	0
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
42-48 months		
>= 1 events	0	0
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0

Table 4-25 (Page 3 of 3)
Grade 3/4 AST/ALT increased adverse events by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
48-54 months		
>= 1 events	1 (0.3)	0
>= 2 events	1 (0.3)	0
>= 3 events	0	0

CLEE011A2301 - Additional analysis (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-26 (Page 1 of 3)
Grade 3/4 SOC gastrointestinal disorders by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
0-3 months		
>= 1 events	24 (7.2)	2 (0.6)
>= 2 events	7 (2.1)	1 (0.3)
>= 3 events	0	0
3-6 months		
>= 1 events	6 (1.8)	2 (0.6)
>= 2 events	1 (0.3)	0
>= 3 events	0	0
6-9 months		
>= 1 events	3 (0.9)	3 (0.9)
>= 2 events	2 (0.6)	0
>= 3 events	0	0
9-12 months		
>= 1 events	3 (0.9)	3 (0.9)
>= 2 events	0	1 (0.3)
>= 3 events	0	0
12-18 months		
>= 1 events	6 (1.8)	1 (0.3)
>= 2 events	1 (0.3)	1 (0.3)
>= 3 events	0	0

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germws_t4_26.sas@@/main/1 19JUN20:15:38 Final

Table 4-26 (Page 2 of 3)
Grade 3/4 SOC gastrointestinal disorders by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
18-24 months		
>= 1 events	4 (1.2)	1 (0.3)
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
24-30 months		
>= 1 events	3 (0.9)	1 (0.3)
>= 2 events	1 (0.3)	0
>= 3 events	0	0
30-36 months		
>= 1 events	2 (0.6)	0
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
36-42 months		
>= 1 events	1 (0.3)	0
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
42-48 months		
>= 1 events	1 (0.3)	1 (0.3)
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0

Table 4-26 (Page 3 of 3)
Grade 3/4 SOC gastrointestinal disorders by time window
Safety set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
48-54 months		
>= 1 events	0	0
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0
54-60 months		
>= 1 events	0	1 (0.3)
>= 2 events	0	0
>= 3 events	0	0

Tabelle 5: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – MMRM-Analyse – Studie MONALEESA-2

CLEE011A2301 - Additional analysis (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 3-7 (Page 1 of 3)
Linear mixed effects model analysis on change from baseline in the VAS score of EQ-5D-5L
Full analysis set

Effect		Estimate	95% CI	
Intercept		42.84	38.82,	46.85
Treatment	Ribociclib+Letrozole	-1.38	-3.43,	0.67
Stratification factor	Liver and/or Lung metastasis (Yes)	-0.50	-2.47,	1.47
Baseline		-0.53	-0.58,	-0.48
Time		-0.020	-0.031,	-0.009
Time*Treatment	Ribociclib+Letrozole	0.013	-0.002,	0.027
Estimated effect				
Cycle 5 Day 1	Ribociclib+Letrozole	1.36	-0.05,	2.78
	Placebo+Letrozole	2.54	1.09,	4.00
Cycle 9 Day 1	Ribociclib+Letrozole	1.24	-0.16,	2.63
	Placebo+Letrozole	2.22	0.79,	3.65
Cycle 13 Day 1	Ribociclib+Letrozole	1.11	-0.28,	2.50
	Placebo+Letrozole	1.89	0.46,	3.32
Cycle 17 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.99	-0.41,	2.38
	Placebo+Letrozole	1.56	0.11,	3.01

Mixed effect model extracting effects due to baseline score, treatment, and stratification factors as per IRT, time to visit (in weeks) and interaction between time to visit (weeks) and treatment as fixed effect and subject as a random effect.
The placebo arm and stratification factors not displayed are the reference levels for the factors.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/eff/germws_t3_7.sas@@/main/1 19JUN20:16:20 Final

Table 3-7 (Page 2 of 3)
Linear mixed effects model analysis on change from baseline in the VAS score of EQ-5D-5L
Full analysis set

Effect		Estimate	95% CI	
Cycle 19 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.92	-0.49,	2.33
	Placebo+Letrozole	1.40	-0.07,	2.87
Cycle 22 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.83	-0.60,	2.26
	Placebo+Letrozole	1.16	-0.35,	2.66
Cycle 25 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.73	-0.73,	2.19
	Placebo+Letrozole	0.91	-0.64,	2.46
Cycle 28 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.64	-0.86,	2.14
	Placebo+Letrozole	0.67	-0.94,	2.28
Cycle 31 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.54	-1.00,	2.09
	Placebo+Letrozole	0.54	-1.00,	2.09
Cycle 34 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.45	-1.14,	2.04
	Placebo+Letrozole	0.45	-1.14,	2.04
Cycle 37 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.35	-1.29,	2.00
	Placebo+Letrozole	0.35	-1.29,	2.00
Cycle 40 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.26	-1.45,	1.97
	Placebo+Letrozole	0.26	-1.45,	1.97
Cycle 43 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.17	-1.61,	1.94
	Placebo+Letrozole	0.17	-1.61,	1.94

Mixed effect model extracting effects due to baseline score, treatment, and stratification factors as per IRT, time to visit (in weeks) and interaction between time to visit (weeks) and treatment as fixed effect and subject as a random effect.
The placebo arm and stratification factors not displayed are the reference levels for the factors.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/eff/germws_t3_7.sas@@/main/1 19JUN20:16:20 Final

Table 3-7 (Page 3 of 3)
Linear mixed effects model analysis on change from baseline in the VAS score of EQ-5D-5L
Full analysis set

Effect		Estimate	95% CI	
Cycle 46 Day 1	Ribociclib+Letrozole	0.07	-1.77,	1.91
	Placebo+Letrozole	0.07	-1.77,	1.91
Cycle 50 Day 1	Ribociclib+Letrozole	-0.02	-1.94,	1.89
	Placebo+Letrozole	-0.02	-1.94,	1.89
Cycle 53 Day 1	Ribociclib+Letrozole	-0.12	-2.11,	1.87
	Placebo+Letrozole	-0.12	-2.11,	1.87
Cycle 56 Day 1	Ribociclib+Letrozole	-0.21	-2.28,	1.86
	Placebo+Letrozole	-0.21	-2.28,	1.86
Cycle 59 Day 1	Ribociclib+Letrozole	-0.31	-2.46,	1.85
	Placebo+Letrozole	-0.31	-2.46,	1.85
Cycle 62 Day 1	Ribociclib+Letrozole	-0.40	-2.64,	1.84
	Placebo+Letrozole	-0.40	-2.64,	1.84
Cycle 65 Day 1	Ribociclib+Letrozole	-0.50	-2.82,	1.83
	Placebo+Letrozole	-0.50	-2.82,	1.83
Cycle 68 Day 1	Ribociclib+Letrozole	-0.59	-3.00,	1.82
	Placebo+Letrozole	-0.59	-3.00,	1.82

Mixed effect model extracting effects due to baseline score, treatment, and stratification factors as per IRT, time to visit (in weeks) and interaction between time to visit (weeks) and treatment as fixed effect and subject as a random effect.
The placebo arm and stratification factors not displayed are the reference levels for the factors.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/eff/germws_t3_7.sas@@/main/1 19JUN20:16:20 Final

Tabelle 6: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – Studie MONALEESA-2

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 3-7 (Page 1 of 3)
Change from baseline in VAS (of overall health) of EQ-5D-5L
Full Analysis Set

Time window		Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg N=334	Placebo + letrozole 2.5mg N=334	Treatment difference Ribociclib - Placebo
Cycle 3 Day 1	N	283	258	
	LS Mean	2.7	5.2	-2.5
	SEM	0.8	0.9	1.2
	95% CI	(1.1, 4.3)	(3.5, 6.9)	(-4.8, -0.2)
Cycle 5 Day 1	N	255	244	
	LS Mean	4.1	5.4	-1.3
	SEM	0.9	0.9	1.3
	95% CI	(2.4, 5.9)	(3.6, 7.2)	(-3.8, 1.2)
Cycle 7 Day 1	N	243	237	
	LS Mean	4.4	5.5	-1.1
	SEM	0.9	0.9	1.3
	95% CI	(2.6, 6.1)	(3.7, 7.3)	(-3.7, 1.4)
Cycle 9 Day 1	N	225	213	
	LS Mean	5.5	6.2	-0.7
	SEM	0.9	1.0	1.3
	95% CI	(3.7, 7.3)	(4.3, 8.1)	(-3.3, 1.9)
Cycle 11 Day 1	N	219	191	
	LS Mean	5.0	6.8	-1.8
	SEM	0.9	1.0	1.3
	95% CI	(3.2, 6.8)	(4.9, 8.8)	(-4.5, 0.8)

- Only patients with baseline scores and at least one non-missing post-baseline assessments are included in analysis.
- Following factors and covariates are included in the linear effects model: treatment, stratification factor, and baseline score.
- This analysis only includes assessments up to the time point where there are at least 50 patients on each of the treatments

CI: confidence interval.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/eff/germ_t3_07.sas@@/main/4 11NOV19:11:17 Final

Table 3-7 (Page 2 of 3)
Change from baseline in VAS (of overall health) of EQ-5D-5L
Full Analysis Set

Time window		Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg N=334	Placebo + letrozole 2.5mg N=334	Treatment difference Ribociclib - Placebo
Cycle 13 Day 1	N	197	173	
	LS Mean	5.3	6.4	-1.1
	SEM	1.0	1.0	1.4
	95% CI	(3.4, 7.2)	(4.4, 8.4)	(-3.8, 1.6)
Cycle 15 Day 1	N	182	155	
	LS Mean	4.9	7.6	-2.7
	SEM	1.0	1.1	1.4
	95% CI	(3.0, 6.9)	(5.5, 9.7)	(-5.5, 0.1)
Cycle 17 Day 1	N	175	135	
	LS Mean	3.6	7.1	-3.5
	SEM	1.0	1.2	1.5
	95% CI	(1.6, 5.6)	(4.8, 9.4)	(-6.5, -0.5)
Cycle 19 Day 1	N	156	122	
	LS Mean	4.9	6.0	-1.1
	SEM	1.1	1.3	1.7
	95% CI	(2.7, 7.1)	(3.5, 8.5)	(-4.4, 2.2)
Cycle 22 Day 1	N	145	100	
	LS Mean	3.7	6.2	-2.5
	SEM	1.2	1.5	1.9
	95% CI	(1.3, 6.1)	(3.3, 9.2)	(-6.3, 1.2)

- Only patients with baseline scores and at least one non-missing post-baseline assessments are included in analysis.
- Following factors and covariates are included in the linear effects model: treatment, stratification factor, and baseline score.
- This analysis only includes assessments up to the time point where there are at least 50 patients on each of the treatments

CI: confidence interval.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/eff/germ_t3_07.sas@@/main/4 11NOV19:11:17 Final

Table 3-7 (Page 3 of 3)
Change from baseline in VAS (of overall health) of EQ-5D-5L
Full Analysis Set

Time window		Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg N=334	Placebo + letrozole 2.5mg N=334	Treatment difference Ribociclib - Placebo
Cycle 25 Day 1	N	135	90	
	LS Mean	3.1	3.3	-0.2
	SEM	1.3	1.6	2.0
	95% CI	(0.6, 5.6)	(0.3, 6.4)	(-4.1, 3.7)
Cycle 28 Day 1	N	119	87	
	LS Mean	3.1	4.2	-1.0
	SEM	1.3	1.6	2.1
	95% CI	(0.5, 5.8)	(1.0, 7.3)	(-5.1, 3.0)
Cycle 31 Day 1	N	108	73	
	LS Mean	2.4	5.0	-2.6
	SEM	1.4	1.8	2.3
	95% CI	(-0.5, 5.2)	(1.5, 8.5)	(-7.1, 1.8)
Cycle 34 Day 1	N	104	59	
	LS Mean	5.1	4.1	0.9
	SEM	1.3	1.7	2.1
	95% CI	(2.5, 7.6)	(0.7, 7.5)	(-3.3, 5.1)
EOT	N	201	231	
	LS Mean	-0.9	0.6	-1.5
	SEM	1.3	1.2	1.7
	95% CI	(-3.4, 1.5)	(-1.7, 2.9)	(-4.9, 1.9)

- Only patients with baseline scores and at least one non-missing post-baseline assessments are included in analysis.
- Following factors and covariates are included in the linear effects model: treatment, stratification factor, and baseline score.
- This analysis only includes assessments up to the time point where there are at least 50 patients on each of the treatments

CI: confidence interval.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/eff/germ_t3_07.sas@@/main/4 11NOV19:11:17 Final

Abbildung 3: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeitlicher Verlauf – Studie MONALEESA-2

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 3-7
Summary of change from baseline in the VAS of EQ-5D-5L by treatment
Full Analysis Set

283	255	243	225	219	197	182	175	156	145	135	119	108	104	93	89	83	72	54	53	47	30	15	6	201
258	244	237	213	191	173	155	135	122	100	90	87	73	59	44	45	41	31	27	25	22	14	8	3	231

- The time profile provides the average estimates for the change from baseline for the interval from baseline up to the respective cycle as estimated from the linear effects model

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/eff/germ_f3_07.sas - 23JAN2020 09:49 Final

Tabelle 7: Jegliche UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3–4), die zu einem Therapieabbruch führten – Studie MONALEESA-2

CLEE011A2301 - Additional analysis (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-21 (Page 1 of 1)
Discontinuation of ribociclib/placebo
Safety Set

	Ribociclib 600 mg + Letrozole 2.5 mg N=334 n (%)	Placebo + Letrozole 2.5 mg N=330 n (%)
Due to any adverse event	66 (19.8)	15 (4.5)
Due to grade 3/4 adverse event	44 (13.2)	8 (2.4)
Due to serious adverse event	22 (6.6)	3 (0.9)

- N is the number of patients in the safety set

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germws_t4_21.sas@@/main/3 11JUN20:08:09 ***Final***

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kisqali 200 mg Filmtabletten. Stand: April 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-120. 2018 Sep 14.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3253/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_BAnz.pdf. 2018 Mar 16.
4. Novartis Pharma GmbH. CLEE011A2301 (MONALEESA-2): A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease. Clinical study report. 2016 Jul 27.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018;29(7):1541-7.
6. Novartis Pharma GmbH. Additional analyses: Study CLEE011A2301 and Study CLEE011F2301. Additional interim analyses. 2020 Jan 29.
7. Novartis Pharma GmbH. CLEE011A2301 (MONALEESA-2): A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease. Zusatzanalysen im Rahmen der Dossiererstellung. 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf. 2018 Mar 16.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3685/2019-02-21_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_BAnz.pdf. 2019 Feb 21.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 917. Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3555/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib_D-517.pdf. 2020 May 28.
11. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report - Kisqali. Procedure No.: EMEA/H/C/004213/II/0004. 2018 Nov 15.
12. Deutsche Gesellschaft für Senologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) zur Ribociclib (Mammakarzinom), Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Verfügbar unter:

https://www.senologie.org/fileadmin/media/documents/Stellungnahmen/Stellungnahme_Nutzenbewertung_Ribociclib_DGS_20190506.pdf. 2019 May 6.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Ribociclib. Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-430/2019-05-27_Wortprotokoll_Ribociclib_D-430.pdf. 2019 May 27.

14. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 280. Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) zur Arzneimittelrichtlinie Ribociclib. Verfügbar unter: https://www.dggg.de/fileadmin/user_upload/Ribociclib.pdf. 2019 Apr 29.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. 2017 Jul 10.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Ticagrelor. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_ZD.pdf. 2011 Dec 15.

17. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst. 2009;101(23):1642-9.

18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (neues Anwendungsgebiet, Kombination mit Fulvestrant, Behandlung prä-/perimenopausaler Patientinnen) veröffentlicht am 15. April 2019. Vorgangsnummer 2019-01-15-D-430. IQWiG Bericht Nr. 752. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/ribociclib/ribociclib-dgho-stellungnahme-20190506.pdf. 2019 May 6.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf. 2018 Feb 15.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf. 2018 Feb 15.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf. 2013 Jul 4.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet).

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf. 2013 Jul 4.

23. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(6):514-24.

24. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307-16.

25. Novartis Pharma GmbH. MONALEESA Individual Patient Data Analysis – Summary Report. 2020 Jun 3.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 567. Ribociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf. 2017 Dec 13.

27. Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Ribociclib. 2019 May 6.

28. Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Ribociclib. 2018 Jan 4.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf. 2015 Jan 22.

30. Novartis Pharma GmbH. CLEE011A2301 (MONALEESA-2): A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease. Zusatzanalysen für die Stellungnahme zum Bewertungsbericht des IQWiG. 2020.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5883/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_TrG.pdf. 2019 Jul 4.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Ribociclib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5527/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_ZD.pdf. 2018 Mar 16.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Ribociclib. Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf. 2018 Jan 22.

34. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. Clin Cancer Res. 2016;22(8):2000-8.

35. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. Breast Care (Basel). 2014;9(4):239-45.

36. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. Breast Cancer Res. 2016;18(1):17.

37. Deutsche Gesellschaft für Senologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) zur Nutzenbewertung Ribociclib (Kisqali), Vorgangsnummer 2017-09-15-D-307, nach § 35a SGB V . Verfügbar unter: https://www.senologie.org/fileadmin/media/documents/Stellungnahmen/Stellungnahme_Nutzenbewerung_Ribociclib_DGS_20180105.pdf. 2018 Jan 5.

38. Gupta S, Zhang J, 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 Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2014;14(6):929-40.

39. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. Breast Care (Basel). 2015;10(2):95-100.

40. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. BMC Cancer. 2015;15:554.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf. 2013 Oct 1.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf. 2016 Feb 4.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Palbociclib. Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf. 2017 Apr 11.

44. 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.

45. 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 Res Treat. 2013;142(3):603-9.

46. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, 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. 2018;37:154-60.

47. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. Ann Neurol. 2017;81(6):772-81.

48. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V.: S3-Leitlinie - Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. AWMF-Registernummer: 032/054OL , Langversion 1.2. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2019-11.pdf. 2019 Nov.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5770/2019-06-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-418_TrG.pdf. 2019 Jun 6.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 739. Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2819/2018-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-418.pdf. 2019 Mar 13.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 752. Ribociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2867/2019-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-430.pdf. 2019 Apr 11.

52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 471. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf. 2016 Dec 22.

53. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ribociclib (Kisqali®). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/. 2020 Feb 28.

54. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ribociclib (Kisqali®). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/430/. 2019 Jan 11.

55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5884/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_TrG.pdf. 2019 Jul 4.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 291. Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf. 2015 Mar 30.

57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 665. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2472/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab_D-370.pdf. 2018 Sep 13.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosompositive chronische myeloische Leukämie in

der chronischen Phase). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf. 2018 Nov 22. .

59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf. 2018 Feb 15.

60. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000;355(9209):1064-9.

61. Cook DI, Gebski VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. Med J Aust. 2004;180(6):289-91.

62. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet. 2005;365(9454):176-86.

63. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med. 1992;116(1):78-84.

64. Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen. Schweiz Med Forum. 2007;7:794–9.

65. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. Fachbereich Evidenz-basierte Medizin. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. 25 Mar 2004.

66. Victor A, Elsasser A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(4):50-6.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (Urothelkarzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf. 2018 Mar 16.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf. 2016 Oct 20.

5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	10.06.2020
Stellungnahme zu	Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 39, Z. 1-23	*„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Zudem liegt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Funktionsskala Zukunftsperspektive vor. Bestimmend für die Ableitung des Schadens sind aufgrund der Größe und Aussagesicherheit die Effekte in den schweren UEs mit CTCAE-Grad 3–4. Bei diesen Ereignissen handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, und hier insbesondere schwere Neutropenien. Allerdings zeigt sich der höhere Schaden nicht nur bei den schweren Neutropenien, sondern auch bei schweren Infektionen (Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes). Hinzu kommt, dass sich der höhere Schaden in allen 3 übergeordneten UE-Endpunkten zeigt, also neben den Gesamtraten der schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) auch bei den Gesamtraten der SUEs und der Abbrüche wegen UEs. Diese negativen Effekte werden auch nicht durch die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität infrage gestellt, da unter anderem die unterschiedlichen Operationalisierungen (mindestens 1 Ereignis vs. dauerhafte Verschlechterung) einen solchen Rückschluss nicht zulassen. In der Gesamtschau steht damit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben einem Hinweis auf einen höheren Schaden von*	<u>Gesamtbewertung</u> „…In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.“

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erheblichem Ausmaß gegenüber. Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt." Anmerkung: Gemäß der Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie MONALEESA-2 ein statistisch signifikanter Unterschied mit geringem Ausmaß zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (HR 0,78 KI 95% [0,62; 0,98]; p-Wert= 0,034) [1]. In der Kategorie Sicherheit zeigten sich für mehrere Endpunkte (SUEs, schwere UEs [CTCAE Grad 3/4] und Abbruch wegen UEs) signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol und damit ein Hinweis auf einen höheren Schaden im Vergleich zur zVT [1]. Die nachgewiesenen Unterschiede wurden	

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hauptsächlich durch Veränderungen der Laborparameter (insbesondere Neutropenie) bestimmt [1]. Die Prüfärzte aus der MONALEESA-2-Studie [2] wie auch die EMA [3] sind der Meinung, dass die Veränderung der Laborparameter transient und reversibel sind. Des Weiteren ist die Veränderung der hämatologischen Laborparameter eine im Rahmen einer Krebstherapie regelhaft auftretende Nebenwirkung [4]. Ärzte kennen daher das Risiko, können die entsprechenden Parameter gut diagnostizieren und schließlich behandeln. Da es sich darüber hinaus bei den Neutropenien um eine rein laborchemische Erscheinung handelt, die für die Patientin klinisch nicht spürbar ist, wird die Lebensqualität nicht beeinträchtigt [5]. Wenngleich die Nebenwirkungen überwiegend transient, gut diagnostizier- und behandelbar sind [2-5], werden sie von Pfizer zwar als bedeutsam angesehen, rechtfertigen jedoch in keiner Weise eine Herabstufung des OS Vorteils. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Herabstufung des OS Vorteils.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), „Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung),“ 2020.

[2] G. Hortobagyi, S. Stemmer, H. Burris, Y.-S. Yap, G. Sonke, S. Paluch-Shimon und e. al., „Ribociclib as First-Line Therapy,“ *The New England Journal of Medicine,* pp. 1738-1748, 2016.

[3] European Medicines Agency (EMA), „Kisqali - European Public Assessment Report (EPAR),“ 2017.

[4] M. Thill und M. Schmidt, „Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer,“ *Therapeutic Advances in Medical Oncology,* 2018.

[5] H. Rugo, V. Dieras, K. Gelmon, R. Finn, D. Slamon und e. al., „Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial,“ *Annals of oncology,* 2018.

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	17.06.2020
Stellungnahme zu	Ribociclib/Kisqali® Vorgangsnummer 2020-03-01-D-517 (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. Das Anwendungsgebiet von Halaven® umfasst u.a.: „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.“ (Eisai GmbH 2019) Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der Neubewertung nach Fristablauf von Kisqali® (Wirkstoff Ribociclib) als Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Im Bericht Nr. 917 des IQWiG zu Ribociclib wird das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS), welches den primären Endpunkt der Studie MONALEESA-2 darstellt, nicht unter den vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten aufgeführt. Eine Begründung für die fehlende Berücksichtigung des PFS findet sich nicht in dem Bericht. Demgegenüber führt der pharmazeutische Unternehmer unter Bezugnahme der direkt vergleichenden Studie MONALEESA-2 aus,	*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

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dass sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib + Fulvestrant ergab. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte um 11,6 Monate von 16,0 Monaten im Placebo + Letrozol-Arm auf 27,6 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm verlängert werden, was einer Senkung des Risikos für Progression oder Tod um 43 % entspricht (HR = 0,57 [0,47; 0,69]; p < 0,001). Der pharmazeutische Unternehmer sieht in der vorgelegten Nutzenbewertung für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer eine nicht nur statistisch signifikante, sondern eben auch klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. 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. PFS als primärer Endpunkt wird in zahlreichen Fällen von Zulassungsbehörden wie EMA oder FDA nicht nur gefordert, sondern auch als pivotaler Endpunkt für die Nutzen-Risiko-Abwägung zur Zulassung von Onkologika im palliativen Setting herangezogen. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant. Das PFS dient nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen, sondern ist ebenfalls entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit und besitzt somit im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet hierbei zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung.	auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung 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 zugunsten von Ribociclib. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente 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. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Auch der G-BA führt hierzu in seinen Empfehlungen für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“ aus, dass ein Progress weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. So findet sich in Anlage 3 der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V folgende Aussage: „Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.“ (G-BA 2018) Diese therapeutischen Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar und sind demnach als patientenrelevant einzustufen. 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 et al. 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 unmittelbarer Angst verbunden sein. Konkret bedeutet dies für die Patientin, dass sie wie im vorliegenden Beispiel über einen Zeitraum von im Median 27,6 Monaten durch ihren Arzt nicht über ein Fortschreiten ihrer Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls	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. 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. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unmittelbar 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). Eisai bittet den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs Ergebnisse zum PFS als patientenrelevant anzuerkennen und diese entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	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. Abgerufen am: 21.01.2019.
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. Abgerufen am: 21.01.2019.
3. Eisai GmbH 2019. Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 15.06.2020.
4. Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij 2009. 'New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)', European Journal of Cancer, 45: 228-47.
5. 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. Abgerufen am: 21.01.2019.
6. G-BA 2018. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1694/DMP-A-RL_2018-05-17_iK-2019-01-01.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Datum	20.06.2020
Stellungnahme zu	Ribociclib/Kisquali
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des IQWiG vom 28.05.2020 „Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer)“ Stellung beziehen. Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1, 2]. 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 empfohlen [1-5]. In der klinischen Routine kommen hier bei Frauen in der Postmenopause Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz [4, 5].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nahezu alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie [6]. Eine wesentliche Ursache ist die Überaktivierung der Cyclin-Abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6), welche die Phosphorylierung des Tumorsupressors Retinoblastom-Protein vermitteln. Dadurch wird der Übergang von der G1-Phase des Zellzyklus in die S-Phase getriggert und es kommt zur Zellzyklusprogression und Tumorproliferation [7]. CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) wirken einer Resistenzentwicklung unter endokriner Therapie entgegen und steigern die Wirksamkeit der endokrinen Therapie [8-14]. Sämtliche zulassungsrelevanten Studien (PALOMA-2, PALOMA-3, MONARCH-2, MONARCH-3, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7) zu den drei genannten Wirkstoffen zeigen sowohl bei der Kombination mit einem Aromataseinhibitor als auch bei der Kombination mit Letrozol einen konsistente Reduktion des Risikos für einen Progress um ca. 50 % und eine Reduktion der Sterblichkeit um ca. 30 % [8-18]. Für keine andere Substanzklasse zur Behandlung des HR-positiven / HER2-negativen Mammakarzinom gibt es eine derartig solide Datenlage aus unabhängigen Studien mit jeweils ähnlichen Ergebnissen und vor allem auch keine andere Substanz die in	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dieser Situation, die je eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt hätte. Da CDK4/6-Inhibitoren selbst bei langer Einnahmedauer gut vertragen werden, toxische Therapiealternativen vermieden oder hinausgezögert und Nebenwirkungen durch die Pat. zumeist nicht spürbar wahrgenommen werden ist deren Einsatz in Kombination mit einer endokrinen Therapie mittlerweile Gold-Standard für Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem / HER2-negativem Mammakarzinom [1-5]. **Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Bewertung des Zusatznutzen von Ribociclib im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG daher nicht nachvollziehen.**	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8	*Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.* <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG erkennt den Vorteil im Gesamt-Überleben an. Allerdings „subtrahiert“ es auf klinisch nicht nachzuvollziehende Art und Weise hiervon scheinbar schwerwiegende Nebenwirkungen und kommt zu dem Schluss, dass diese den Zusatznutzen aufheben würden. Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen allerdigs Laborveränderungen die (1) für die Pat. nicht spürbar sind, (2) mit adäquatem Monitoring und Therapiemanagement gut	<u>Gesamtüberleben</u> 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 Zensierung zum letzten Zeitpunkt an dem die Patientin nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studie MONALEESA-2. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für den Endpunkt „Zukunftsperspektive“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Für den Endpunkt „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beherrschbar sind, (3) nur sehr selten zu klinischen Komplikationen führen, welche im Allgemeinen aber ebenfalls gut zu behandeln sind, (4) zumeist zu Beginn der Therapie auftreten und nach entsprechender Einstellung auf die individuelle Dosis im Verlauf der Therapie in der Regel nicht wieder auftreten. Es wird außerdem eine Verschlechterung auf der Symptomenskala „Dyspnoe“ bei Pat. ≥ 65 als Grund für die Reduktion des Zusatznutzen aufgeführt. Dies kann weder statistisch (multiples Testen) noch klinisch nachvollzogen werden; Dyspnoe ist unabhängig vom Alter keine typische Nebenwirkung die wir als Ärzte in der klinischen Routine beobachten. Zudem muss an dieser Stelle dringend hervorgehoben werden: sollten unter einer Behandlung individuelle Nebenwirkungen auftreten (was bei einer medikamentösen Behandlung immer der Fall sein kann) so hat die Patientin stets die Möglichkeit unter Abwägung von potentiellem Nutzen und subjektiven Nebenwirkungen über das Fortfahren einer Therapie selber zu entscheiden. Zu der Argumentation des IQWiG,	Auswertungen vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich ein moderater Vorteil in nur einer Domäne feststellen. <u>Nebenwirkungen</u> Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)* Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. *Abbruch wegen UE* Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Im Interventionsarm brachen 19,8 % der Patientinnen, im

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwerwirkende Nebenwirkungen würden den Nutzen von Ribociclib aufheben passt vor allem auch allem nicht, dass sich die Gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Behandlung signifikant verbessert hat. **Zusammenfassend führt der Einsatz von Ribociclib zu einem verlängerten Überleben bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität**. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs besteht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie.	Kontrollarm 4,5 % der Patientinnen die komplette oder einen Teil der Studienmedikation ab. *Spezifsche UE* Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Nachteile der Kombination aus Ribociclib plus Letrozol gegenüber Letrozol hinsichtlich der Endpunkte „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (CTCAE-Grad 3 oder 4), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (CTCAE-Grad 3 oder4), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4) und „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4). Die im Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ enthaltenen Neutropenien (CTCAE-Grad 3 oder 4) stellen hier das bestimmende Ereignis dar. <u>Gesamtbewertung</u> In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
--	*Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie werden vom IQWiG nicht kommentiert und nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.* <u>Anmerkung:</u> Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptomfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird [2, 4, 5]. Daher erfolgt in der klinischen Praxis bei bildgebendem Progress eine Therapieumstellung. Mit einer Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lebensqualität der	*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 Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung 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 zugunsten von Ribociclib. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten, sei es durch zunehmend toxischere Therapien oder durch krankheitsbedingte Symptome [19, 20]. Das Progressionsfreie Überleben wird daher sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [21, 22]. Im Rahmen der MONALEESA-II Studie konnte durch die Hinzunahme von Ribociclib zur endokrinen Therapie nahezu eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden [17]. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, obwohl diese nur bis zum Progress erfasst wurde. Nicht berücksichtigt wurde die Verschlechterung der Lebensqualität die sich durch den früheren Progress im Vergleichsarm ergibt [19]. Diese stellt aus klinischer Sicht aber den wichtigsten Schaden in Hinblick auf die Lebensqualität dar. In Einklang hiermit kann Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie durch den Einsatz von Ribociclib signifikant verzögert werden. Eine Chemotherapie bedeutet im	Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente 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. 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

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleich zu einer oralen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie, eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen und damit einen deutlichen Verlust an Lebensqualität [23]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie sind wesentliche patientenrelevante Endpunkte und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich. 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. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie* Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein. 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.

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F., E. Senkus, A. Costa, E. Papadopoulos, M. Aapro, F. Andre, N. Harbeck, B. Aguilar Lopez, C.H. Barrios, J. Bergh, L. Biganzoli, C.B. Boers-Doets, M.J. Cardoso, L.A. Carey, J. Cortes, G. Curigliano, V. Dieras, N.S. El Saghir, A. Eniu, L. Fallowfield, P.A. Francis, K. Gelmon, S.R.D. Johnston, B. Kaufman, S. Koppikar, I.E. Krop, M. Mayer, G. Nakigudde, B.V. Offersen, S. Ohno, O. Pagani, S. Paluch-Shimon, F. Penault-Llorca, A. Prat, H.S. Rugo, G.W. Sledge, D. Spence, C. Thomssen, D.A. Vorobiof, B. Xu, L. Norton and E.P. Winer. **4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger**. Ann Oncol, 2018. 29(8): p. 1634-1657.

2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1,** 2018 AWMF, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/.

3. Rugo, H.S., R.B. Rumble, E. Macrae, D.L. Barton, H.K. Connolly, M.N. Dickler, L. Fallowfield, B. Fowble, J.N. Ingle, M. Jahanzeb, S.R. Johnston, L.A. Korde, J.L. Khatcheressian, R.S. Mehta, H.B. Muss and H.J. Burstein. **Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline**. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.

4. **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer**. 2020.

5. Thill, M., C. Jackisch, W. Janni, V. Muller, U.S. Albert, I. Bauerfeind, J. Blohmer, W. Budach, P. Dall, I. Diel, P.A. Fasching, T. Fehm, M. Friedrich, B. Gerber, V. Hanf, N. Harbeck, J. Huober, C. Kolberg-Liedtke, H.H. Kreipe, D. Krug, T. Kuhn, S. Kummel, S. Loibl, D. Luftner, M.P. Lux, N. Maass, V. Mobus, M. Muller-Schimpfle, C. Mundhenke, U. Nitz, K. Rhiem, A. Rody, M. Schmidt, A. Schneeweiss, F. Schutz, H.P. Sinn, C. Solbach, E.F. Solomayer, E. Stickeler, C. Thomssen, M. Untch, F. Wenz, I. Witzel, A. Wockel and N. Ditsch. **AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019**. Breast Care (Basel), 2019. 14(4): p. 247-255.

6. Cardoso, F., J. Bischoff, E. Brain, A.G. Zotano, H.J. Luck, V.C. Tjan-Heijnen, M. Tanner and M. Aapro. **A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women**. Cancer Treat Rev, 2013. 39(5): p. 457-65.

7. Hamilton, E. and J.R. Infante. **Targeting CDK4/6 in patients with cancer**. Cancer Treat Rev, 2016. 45: p. 129-38.

8. Finn, R.S., M. Martin, H.S. Rugo, S. Jones, S.A. Im, K. Gelmon, N. Harbeck, O.N. Lipatov, J.M. Walshe, S. Moulder, E. Gauthier, D.R. Lu, S. Randolph, V. Dieras and D.J. Slamon. **Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer**. N Engl J Med, 2016. 375(20): p. 1925-1936.

9. Hortobagyi, G.N., S.M. Stemmer, H.A. Burris, Y.S. Yap, G.S. Sonke, S. Paluch-Shimon, M. Campone, K.L. Blackwell, F. Andre, E.P. Winer, W. Janni, S. Verma, P. Conte, C.L. Arteaga, D.A. Cameron, K. Petrakova, L.L. Hart, C. Villanueva, A. Chan, E. Jakobsen, A. Nusch, O. Burdaeva, E.M. Grischke, E. Alba, E. Wist, N. Marschner, A.M. Favret, D. Yardley, T. Bachelot, L.M. Tseng, S. Blau, F. Xuan, F. Souami, M. Miller, C. Germa, S. Hirawat and J. O'Shaughnessy. **Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer**. N Engl J Med, 2016. 375(18): p. 1738-1748.

10. Turner, N.C., J. Ro, F. Andre, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, N. Harbeck, S. Loibl, C. Huang Bartlett, K. Zhang, C. Giorgetti, S. Randolph, M. Koehler, M. Cristofanilli and P.S.

Group. **Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer**. N Engl J Med, 2015. 373(3): p. 209-19.

11. Goetz, M.P., M. Toi, M. Campone, J. Sohn, S. Paluch-Shimon, J. Huober, I.H. Park, O. Tredan, S.C. Chen, L. Manso, O.C. Freedman, G. Garnica Jaliffe, T. Forrester, M. Frenzel, S. Barriga, I.C. Smith, N. Bourayou and A. Di Leo. **MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer**. J Clin Oncol, 2017. 35(32): p. 3638-3646.

12. Sledge, G.W., Jr., M. Toi, P. Neven, J. Sohn, K. Inoue, X. Pivot, O. Burdaeva, M. Okera, N. Masuda, P.A. Kaufman, H. Koh, E.M. Grischke, M. Frenzel, Y. Lin, S. Barriga, I.C. Smith, N. Bourayou and A. Llombart-Cussac. **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, 2017. 35(25): p. 2875-2884.

13. Slamon, D.J., P. Neven, S. Chia, P.A. Fasching, M. De Laurentiis, S.A. Im, K. Petrakova, G.V. Bianchi, F.J. Esteva, M. Martin, A. Nusch, G.S. Sonke, L. De la Cruz-Merino, J.T. Beck, X. Pivot, G. Vidam, Y. Wang, K. Rodriguez Lorenc, M. Miller, T. Taran and G. Jerusalem. **Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3**. J Clin Oncol, 2018. 36(24): p. 2465-2472.

14. Tripathy, D., S.A. Im, M. Colleoni, F. Franke, A. Bardia, N. Harbeck, S.A. Hurvitz, L. Chow, J. Sohn, K.S. Lee, S. Campos-Gomez, R. Villanueva Vazquez, K.H. Jung, K.G. Babu, P. Wheatley-Price, M. De Laurentiis, Y.H. Im, S. Kuemmel, N. El-Saghir, M.C. Liu, G. Carlson, G. Hughes, I. Diaz-Padilla, C. Germa, S. Hirawat and Y.S. Lu. **Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial**. Lancet Oncol, 2018. 19(7): p. 904-915.

15. Slamon, D.J., P. Neven, S. Chia, P.A. Fasching, M. De Laurentiis, S.A. Im, K. Petrakova, G.V. Bianchi, F.J. Esteva, M. Martin, A. Nusch, G.S. Sonke, L. De la Cruz-Merino, J.T. Beck, X. Pivot, M. Sondhi, Y. Wang, A. Chakravartty, K. Rodriguez-Lorenc, T. Taran and G. Jerusalem. **Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer**. N Engl J Med, 2020. 382(6): p. 514-524.

16. Im, S.A., Y.S. Lu, A. Bardia, N. Harbeck, M. Colleoni, F. Franke, L. Chow, J. Sohn, K.S. Lee, S. Campos-Gomez, R. Villanueva-Vazquez, K.H. Jung, A. Chakravartty, G. Hughes, I. Gounaris, K. Rodriguez-Lorenc, T. Taran, S. Hurvitz and D. Tripathy. **Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer**. N Engl J Med, 2019. 381(4): p. 307-316.

17. Turner, N.C., D.J. Slamon, J. Ro, I. Bondarenko, S.A. Im, N. Masuda, M. Colleoni, A. DeMichele, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, N. Harbeck, S. Loibl, F. Andre, K. Puyana Theall, X. Huang, C. Giorgetti, C. Huang Bartlett and M. Cristofanilli. **Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer**. N Engl J Med, 2018. 379(20): p. 1926-1936.

18. Sledge, G.W., Jr., M. Toi, P. Neven, J. Sohn, K. Inoue, X. Pivot, O. Burdaeva, M. Okera, N. Masuda, P.A. Kaufman, H. Koh, E.M. Grischke, P. Conte, Y. Lu, S. Barriga, K. Hurt, M. Frenzel, S. Johnston and A. Llombart-Cussac. **The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial**. JAMA Oncol, 2019.

19. Muller, V., N. Nabieva, L. Haberle, F.A. Taran, A.D. Hartkopf, B. Volz, F. Overkamp, A.L. Brandl, H.C. Kolberg, P. Hadji, H. Tesch, J. Ettl, M.P. Lux, D. Luftner, E. Belleville, P.A. Fasching, W. Janni, M.W. Beckmann, P. Wimberger, C. Hielscher, T.N. Fehm, S.Y. Brucker, D. Wallwiener, A. Schneeweiss and M. Wallwiener. **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.

20. Fasching, P.A., F.J. Esteva, X. Pivot, A. Nusch, J.T. Beck, A. Chan, A.P. Gunatilaka, Y. Wang, B. Lanoue, D. Chandiwana and P. Neven. **Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3***.* ESMO Jahrestagung, 2018.

21. Schnipper, L.E., N.E. Davidson, D.S. Wollins, D.W. Blayney, A.P. Dicker, P.A. Ganz, J.R. Hoverman, R. Langdon, G.H. Lyman, N.J. Meropol, T. Mulvey, L. Newcomer, J. Peppercorn, B. Polite, D. Raghavan, G. Rossi, L. Saltz, D. Schrag, T.J. Smith, P.P. Yu, C.A. Hudis, J.M. Vose and R.L. Schilsky. **Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received***.* J Clin Oncol, 2016. 34(24): p. 2925-34.

22. Cherny, N.I., R. Sullivan, U. Dafni, J.M. Kerst, A. Sobrero, C. Zielinski, E.G.E. De Vries and M.J. Piccart. **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)***.* 2015. 26(8): p. 1547-1573.

23. Miguel Martín, Christoph Zielinsk, Manuel Ruíz-Borrego, Eva Carrasco, Eva Ciruelos, Montserrat Muñoz, Begoña Bermejo, Mireia Margeli, Nicholas Turner, Maribel Casas, Antonio Antón, Tibor Csöszi, Massimo Corsaro, Laura Murillo, Serafín Morales, Emilio Alba, Cynthia H Bartlett, Maria Koehler, Angel Guerrero, Zsuzsanna Kahan and M. Gil-Gil. **GS2-07. Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.1.3.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs)** San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019(Abstract GS2-07).

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23. Juni 2020
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali®) Stellungnahme - Ribociclib - 2020-03-01-D-518 (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant)
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Dr. Sepiede Azghandi

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Dr. Sepiede Azghandi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, Zeile 18 ff. S. 9, Zeile 22 ff. S. 26, Zeile 15 ff. S. 38, Tab. 16 S. 41 Tab. 17 S. 46, Zeile 20 ff.	Anmerkung: **<u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u>** In der Dossierbewertung A20-22, Stand vom 28.05.2020, zu Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1, 2). Nach der Auffassung von Roche ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen: - Für Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet stellen eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden	*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 Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung 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 zugunsten von Ribociclib. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Dr. Sepiede Azghandi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 59, Tab. 22, S. 53, Zeile 7 ff., S. 59, Tab. 24, S. 62, Tab 25	zentrale Therapieziele dar. Um diese Ziele zu erreichen, ist eine optimale Behandlung des Patienten zu jedem Zeitpunkt unabdingbar. Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt (3, 4). - In der Studie MONALEESA-3 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 Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien (2). - Gerade die systematische Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien durch unabhängige, verblindete Reviewer, aber auch durch den Prüfarzt selbst, ist eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs und entspricht dem klinischen Alltag. - Die Verwendung bildgebender Methoden entspricht den Vorgaben der Zulassungsbehörden (5–7) und entspricht auch den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien (4, 8, 9).	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. 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. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Dr. Sepiede Azghandi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	So definiert die S3-Leitlinie ausdrücklich die Bildgebung als Steuerungsmaßnahme einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium. 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. 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 (10–12). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (12). - 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 ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert (13). Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (14), aber auch durch Nebenwirkungen der Folgetherapien.	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. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Dr. Sepiede Azghandi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Progression wie z.B. eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen stellen eine weitere Belastung für den Patienten dar. Dagegen zeigen Studien bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten (13–16). - Schließlich erachten auch Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs wurde ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiges Therapieziel, das mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden korreliert (17). Zusammenfassend zeigt die MONALEESA-3 in den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A1 (postmenopausal, Erstlinie) und B1 (postmenopausal, Zweitlinie) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer Progression: • A1 von 12,9 auf 21,9 Monate (HR 0,60; 95% KI [0,49; 0,74], p < 0,001), • B1 von 9,5 auf 18,8 Monate (HR 0,49; 95% KI [0,31; 0,75], p < 0,001) (2). Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant	

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Dr. Sepiede Azghandi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anzusehen und daher das PFS als Morbiditätsparameter zu diskutieren. Vorgeschlagene Änderung: Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ribociclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.	
S. 7, Zeile 18 ff. S. 9, Zeile 22 ff. S. 26, Zeile 15 ff. S. 38, Tab. 16	Anmerkung: **<u>Nichtberücksichtigung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u>** In der Dossierbewertung A20-22, Stand vom 28.05.2020, zu Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1, 2). Nach der Auffassung von Roche ist die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgende Therapie wurde aufgrund der damit verbundenen Belastungen und relevanten	*Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie* Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Stellungnehmer: Dr. Susanne Hell, Dr. Sepiede Azghandi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41 Tab. 17 S. 46, Zeile 20 ff. S. 59, Tab. 22, S. 53, Zeile 7 ff., S. 59, Tab. 24, S. 62, Tab 25	Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften in den zurückliegenden Verfahren zu CDK-Inhibitoren deutlich dargelegt (siehe z.B. Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Palbociclib (18)). Zusammenfassend zeigt die MONALEESA-3 in den vom G-BA bestimmten Teilpopulationen A1 (postmenopausal, Erstlinie) und B1 (postmenopausal, Zweitlinie) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: • A1 von 23,9 auf 36,1 Monate (HR 0,68; 95% KI [0,54; 0,86], p < 0,001), • B1 von 16,6 auf 23,3 Monate (HR 0,60; 95% KI [0,38; 0,95], p = 0,028) (2). Vorgeschlagene Änderung: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ribociclib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.	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.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 918, Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), Auftrag: A20-22, Version: 1.0, Stand: 28.05.2020; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3567/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib_D-518.pdf.
2. Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ribociclib (Kisqali®), Novartis Pharma GmbH, Modul 4B, Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3566/2020-02-28_Modul4B_Ribociclib.pdf; [aufgerufen 21.06.2020].
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Stand: 02.03.2020; 2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf; [aufgerufen 19.06.2020].
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL; 2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf; [aufgerufen 19.06.2020].
5. European Medicines Agency: 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; [aufgerufen 21.06.2020].
6. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2017; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf; [aufgerufen 21.06.2020].
7. Food and Drug Administration (FDA): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry; 2018.
8. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol 2018; 29(8):1634–57.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO): Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau, Stand: 01.2018; 2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html; [aufgerufen 19.06.2020].
10. 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.
11. 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.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO): Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel, Diskussionspapier der DGHO zu den

Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 2010; URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf; [aufgerufen 21.06.2020].

13. 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 2018; 37:154–60.

14. 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.

15. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P: Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psycho-oncology : journal of the psychological, social and behavioral dimensions of cancer 2009; 18(12):1273–80.

16. Thong MSY, Mols F, Coebergh J-WW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV: The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. J Cancer Surviv 2009; 3(3):164–73.

17. 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 Res Treat 2013; 142(3):603–9.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (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, Vom 18.07.2017; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf; [aufgerufen 21.06.2020].

5.6 Stellungnahme der DGGG

Datum	18. Juni 2020
Stellungnahme zu	Ribociclib A20-21
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu Ribociclib (Mammakarzinom, in Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A20-21 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab: Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung (Cardoso et al. 2018). Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) (Cardoso et al. 2018). Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlung daher Konsens, dass eine endokrine bzw. eine endokrin-basierte Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist, sofern keine starke Symptomatik besteht oder eine viszerale Krise droht (Cardoso et al. 2018; Rugo et al. 2016; Thill et al. 2019; Leitlinienprogramm Onkologie 2018).	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 (Goetz et al. 2017; Hortobagyi et al. 2016; Im et al. 2019; Slamon et al. 2020, 2020; Sledge, JR et al. 2017; Turner et al. 2015). 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 (Cardoso et al. 2018; Rugo et al. 2016; Thill et al. 2019; Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens des CDK4/6 Inhibitors Ribociclib in Kombination einem Aromatasehemmer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. 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: DGGG

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Anmerkung:
1) Fragestellung

Das IQWiG definiert die zweckmäßige Vergleichstherapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung (A20-21):

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer
<table>
<tr><th>Indikation[a]</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[b]</th></tr>
<tr><td>initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen</td><td>Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</td></tr>
<tr><td colspan="2">a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</td></tr>
</table></td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG akzeptiert die gewählte Vergleichstherapie Letrozol für die Fragestellungen der postmenopausalen Patientinnen. Vorgeschlagene Änderung: keine	
	Anmerkung: **1) Ergebnisse** *Das IQWiG zieht für die Fragestellung (postmenopausale Patientinnen, initiale endokrine Therapie) die MONALEESA-2 Studie heran.* Die MONALEESA-2 Studie ist eine randomisierte doppelblinde Studie, in der 668 postmenopausale Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom behandelt wurden (Hortobagyi et al. 2016). Die Patientinnen hatten noch keine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten. Alle Patientinnen erhielten Letrozol und wurden zwischen der zusätzlichen Gabe von Ribociclib oder Placebo. Primäres Zielkriterium war das progressionsfreie Überleben (PFS). Dieses konnte durch Ribociclib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant und klinisch relevant bzw. bedeutsam verlängert	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden (Hazard Ratio [HR] 0,56; 95% Konfidenzintervall [95%CI] 0,43-0,72). Die Ansprechrate war durch Ribociclib signifikant gesteigert (52,7% vs. 37,7%). Das Auftreten von Grad 3/4 Neutropenien (59,3% vs. 0,9%) war durch Ribociclib ebenfalls signifikant gesteigert. Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Wirkungen wurde unter Ribociclib signifikant häufiger beobachtet (7,5% vs. 2,1%). In einem weiteren noch nicht publizierten Datenschnitt war auch das Gesamtüberleben signifikant verlängert (HR 0,78; 95%CI 0,62-0,98; p = 0,034). Vorgeschlagene Änderung keine	
	Anmerkung: **2.1. Verzerrungspotential** *Das IQWiG sieht ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Gesamtüberleben, allerdings ein potentiell hohes Verzerrungspotential für die Ergebnisse weiterer Endpunkte.*	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MONALEESA-2 wurde Ribociclib in Kombination mit Letrozol mit der zweckmäßigen

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential weiterer Endpunkte kann anhand der durch das IQWiG gegebenen Begründungen nicht nachvollzogen werden. Letztendlich basiert die verlängerte Therapiezeit auf der Wirksamkeit der Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor. Es ist nachvollziehbar, dass eine längere Therapie zu einer numerisch höheren Rate an unerwünschten Ereignissen führt. Allerdings treten die meisten Nebenwirkungen zu Therapiebeginn bzw. in den ersten Monaten auf, und lassen sich durch ein engmaschigeres Monitoring in den ersten Wochen und einer adäquaten Aufklärung suffizient beherrschen. Vorgeschlagene Änderung Kein relevantes hohes Vwerzerrungspotential für die Ergebnisse anderer Endpunkte.	Vergleichstherapie Letrozol verglichen. Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die verfügbaren Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf der dritten Interimsanalyse nach 300 Todesfällen (Datenschnitt vom 8. Mai 2019) der Studie MONALEESA-2. Obgleich diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung aufgrund von mehr Ereignissen und verlängerter Beobachtungsdauer als aussagekräftiger eingeschätzt werden können (75 % der Ereignisse der geplanten finalen Analyse sind erreicht), handelt es sich bei den zu dieser

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nutzenbewertung vorliegenden Daten noch nicht um die finalen Analysen der Studie MONALEESA-2, die nach Eintreten von 400 Todesfällen geplant ist. Diesbezüglich ist zudem das breite 95 %-Konfidenzintervall zum Hazard Ratio des Gesamtüberlebens aus der dritten Interimsanalyse auffällig, woraus sich eine weitere Unsicherheit bei der Interpretation des Effektschätzers ergibt. Angesichts der maßgeblichen Bedeutung des Ergebnisses zum Gesamtüberleben für die oben dargelegte Abwägungsentscheidung in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen wird daher die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **2.1. Mortalität – Gesamtüberleben (A1)** *Das IQWiG sieht einen Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit Ribociclib und konstatiert für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.* ***Mortalität – Gesamtüberleben*** Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben ist in mehr als 3 Dekaden unter Phase III Studienbedingungen bislang hormonrezeptorpositiven Patientinnen sehr selten beschrieben und konnte erst in den letzten Jahren bei unbehandelten Patientinnen für die CDK4/6 Inhibitoren Ribociclib und Abemaciclib nachgewiesen werden (Im et al. 2019; Slamon et al. 2020; Sledge, JR et al. 2019).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher begrüßen wir, dass das IQWIG bei der Bewertung der MONALEESA-2 Studie den signifikanten Vorteil durch Ribociclib anerkennt. Vorgeschlagene Änderung keine	
	Anmerkung: **2.1. Morbidität (A1)** *Das IQWiG sieht für SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs und schwere spezifische UEs (z.B. Neutropenie) Hinweise bzw. Anhaltpunkte für einen höheren Schaden durch Ribociclib. Kein signifikanter Unterschied fand sich beim Gesundheitszustand und der Symptomatik. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich für die Funktionsskala Zukunftsperspektive ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Die anderen Funktionsskalen und die Skala globaler Gesundheitszustand wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.*	*Symptomatik* Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist Konsens, dass deutlich symptomatische Patientinnen nicht mit einer endokrinen Therapie, sondern einer Chemotherapie zum Erzielen einer raschen Remission und Symptomkontrolle behandelt werden (Cardoso et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2018; Rugo et al. 2016; Thill et al. 2019). Selbst der Vergleich unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle zeigt trotz unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil in der Erstlinie zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität (Sledge et al. 2003; O'Shaughnessy et al. 2002). In MONALEESA-2 wurden alle Patientinnen in der Erstlinie endokrin behandelt. Hier 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. Umso bemerkenswerter, dass in der MONALEESA-2 Studie ein Vorteil von Ribociclib in der Funktionsskala Zukunftsperspektive gezeigt werden konnte. Bei keiner der zugelassenen Vergleichstherapien konnte bislang ein Vorteil in der Lebensqualität gezeigt werden (Mouridsen et al. 2003; Nabholtz et al. 2000; Bonneterre et al. 2000; Di Leo et al. 2010;	signifikanter Effekt zum Nachteil von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Für Patienten <65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Gesundheitszustand* In der Studie MONALEESA-2 wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben. Es lagen Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um eine Minimal

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Robertson et al. 2016). Bei anderen CDK4/6 Inhibitoren fand sich bei postmenopausalen Patientinnen in der ersten Therapielinie trotz eines deutlich verlängerten PFS bislang kein Unterschied in der QoL (Finn et al. 2016; Goetz et al. 2017). Die unerwünschten Wirkungen von CDK4/6 Inhibitoren, wie Ribociclib, sind mittlerweile bekannt und umfassend beschrieben (Thill und Schmidt 2018). In erster Linie handelt es sich hierbei um hämatologische Nebenwirkungen, die durch Dosisreduktion oder Zyklusverschiebung *in praxi* gut therapiert werden können. Wichtig bei der Bewertung der Neutropenie unter CDK4/6 Inhibitoren ist allerdings, dass sich der Mechanismus grundlegend von einer Neutopenie unter Chemotherapie unterscheidet (Hu et al. 2016). Bei einem CDK4/6 Inhibitor führt ein Zellzyklusarrest der 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. Somit unterscheidet sich hier auch das Management – bei schwerer Neutropenie unter CDK4/6-Inhibitoren erfolgt lediglich die Pausierung der Therapie und bei schwerer Neutropenie unter Chemotherapie die Gabe von G-CSF, ggf. die stationäre Aufnahme und	important Difference (MID) von 7 und 10 Punkten vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor. In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Isolation, welche wiederum zur Ängsten und Lebensqualitätsverlusten der Patientinnen führen. Insgesamt ist Ribociclib eine klinisch gut handhabbare Therapie, welches sich auch daran zeigt, dass bei den übrigen Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen. Dies ist umso wichtiger, da die gesteigerte therapeutische Effektivität durch Ribociclib offensichtlich nicht mit Einbußen gesundheitsbezogener Lebensqualität einhergeht. Dieses entspricht auch den klinischen Erfahrungen aus der täglichen Versorgung unserer Patientinnen. Damit gelingt es bei vielen Patientinnen, die relevante Balance aus therapeutischer Effektivität und therapiebedingter Toxizität und damit den therapeutischen Index positiv zu gestalten. Vorgeschlagene Änderung **Aus den oben aufgeführten Gründen widersprechen wir entschieden der Einschätzung des IQWiG, dass Anhaltspunkte bzw. Hinweise für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol vorliegen. Speziell die**	der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. In den Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Letrozol. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesteigerte Rate an höhergradiger Neutropenie durch Ribociclib führt nur selten zu relevanten Beeinträchtigungen der Patientinnen. In diesem Fall ist statistisch signifikant nicht notwendigerweise auch klinisch relevant.	vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen. In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für den Endpunkt „Zukunftsperspektive“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Für den Endpunkt „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich ein moderater Vorteil in nur einer Domäne feststellen. <u>Nebenwirkungen</u>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)* Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. *Abbruch wegen UE* Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Im Interventionsarm brachen 19,8 % der Patientinnen, im Kontrollarm 4,5 % der Patientinnen die komplette oder einen Teil der Studienmedikation ab. *Spezifsche UE* Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Nachteile der Kombination aus Ribociclib plus Letrozol gegenüber Letrozol hinsichtlich der Endpunkte „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (CTCAE-Grad 3 oder 4), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (CTCAE-Grad 3 oder4), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4) und „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad 3 oder 4).

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die im Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ enthaltenen Neutropenien (CTCAE-Grad 3 oder 4) stellen hier das bestimmende Ereignis dar. <u>Gesamtbewertung</u> In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail der benannten spezifischen UE vor. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen haben in Studien unter den Patientinnen, die Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt. Da in klinischen Studien eine, verglichen mit der Versorgungspraxis, engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.
	Anmerkung: **Zusatznutzen**	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol liegen aus der Studie MONALEESA-2 Ergebnisse im Vergleich zu Letrozol

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht des IQWiG sieht keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie ist bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere Chemotherapie zu postponieren (Cardoso et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2018; Rugo et al. 2016; Thill et al. 2019). Durch die signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (HR 0,78; 95%CI 0,62-0,98; P = 0,034), die durch den Einsatz von Ribociclib erreicht wird, sehen wir - anders als das IQWiG - *in praxi* einen klaren Vorteil für die mit Ribociclib behandelten Patientinnen. Diese Sicht wird durch signifikante Verbesserungen bei der Funktionsskala Zukunftsperspektive der postmenopausalen Patientinnen weiter gestützt. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens, verbunden mit einem gut handhabbaren Spektrum an unerwünschten Nebenwirkungen, bedeutet einen Therapiefortschritt für Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen metastasierten	zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONALEESA-2-Studie ein Vorteil von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol. In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mammakarzinom, die mit Ribociclib behandelt werden. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir daher nicht nachvollziehen. Speziell das Aufrechnen von verlängertem Gesamtüberleben und vorübergehenden, nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen ist nicht zielführend und deckt sich nicht mit unseren Erfahrungen *in praxi* bei der Behandlung von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom. Zudem kann nicht nachvollzogen werden, warum das IQWiG die verlängerte Zeit bis zur Chemotherapie nicht entsprechend bei der Auswertung berücksichtigt, da es sich hier um einen bedeutsamen Endpunkt für die Patientinnen handelt. Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A20-21 dargestellten Fazit	In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail der benannten spezifischen UE vor. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen haben in Studien unter den Patientinnen, die Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt. Da in klinischen Studien eine, verglichen mit der Versorgungspraxis, engmaschigere

Stellungnehmer: DGGG

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<table>
<tr><th>Indikation[a]</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[b]</th><th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr>
<tr><td>initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen</td><td>Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</td><td>Zusatznutzen nicht belegt[c]</td></tr>
<tr><td colspan="3">a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. In die Studie MONALEESA-2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</td></tr>
</table></td><td>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 in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der zu Ribociclib vorliegenden Literatur im Kontext der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Wir befürchten, dass – ähnlich wie bereits bei den bisherigen Dossierbewertungen zu CDK4/6 Inhibitoren zu beobachten – ein sehr effektives und international anerkanntes Präparat für Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom in Deutschland vom IQWiG nachteilig bewertet wird. Wir haben weiterhin die Befürchtung, dass durch diese negativen IQWiG-Nutzenbewertungen die Versorgung von Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in Deutschland verschlechtert wird. Vorgeschlagene Änderung **Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur plädieren wir auf einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als Erstlinientherapie bei Patientinnen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom.**	

Stellungnehmer: DGGG

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

Literaturverzeichnis

Bonneterre, J.; Thürlimann, B.; Robertson, J. F.; 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. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (22), S. 3748–3757. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748.

Cardoso, F.; Senkus, E.; Costa, A.; Papadopoulos, E.; Aapro, M.; André, F. et al. (2018): 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (8), S. 1634–1657. DOI: 10.1093/annonc/mdy192.

Di Leo, Angelo; Jerusalem, Guy; Petruzelka, Lubos; Torres, Roberto; Bondarenko, Igor N.; Khasanov, Rustem 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. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (30), S. 4594–4600. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8415.

Finn, Richard S.; Martin, Miguel; Rugo, Hope S.; Jones, Stephen; Im, Seock-Ah; Gelmon, Karen et al. (2016): Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. In: *The New England journal of medicine* 375 (20), S. 1925–1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.

Goetz, Matthew P.; Toi, Masakazu; Campone, Mario; Sohn, Joohyuk; Paluch-Shimon, Shani; Huober, Jens et al. (2017): MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (32), S. 3638–3646. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155.

Hortobagyi, Gabriel N.; Stemmer, Salomon M.; Burris, Howard A.; Yap, Yoon-Sim; Sonke, Gabe S.; Paluch-Shimon, Shani et al. (2016): Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. In: *The New England journal of medicine* 375 (18), S. 1738–1748. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.

Hu, Wenyue; Sung, Tae; Jessen, Bart A.; Thibault, Stephane; Finkelstein, Martin B.; Khan, Nasir K.; Sacaan, Aida I. (2016): Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 22 (8), S. 2000–2008. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.

Im, Seock-Ah; Lu, Yen-Shen; Bardia, Aditya; Harbeck, Nadia; Colleoni, Marco; Franke, Fabio et al. (2019): Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. In: *The New England journal of medicine* 381 (4), S. 307–316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.

Leitlinienprogramm Onkologie, Leitlinienprogramm (Hg.) (2018): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.1, September 2018. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH für Medizin u. Naturwissensch. 4. Auflage, revidierte Ausgabe. Germering: Zuckschwerdt.

Mouridsen, Henning; Gershanovich, Mikhail; Sun, Yan; Perez-Carrion, Ramon; Boni, Corrado; Monnier, Alain et al. (2003): 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. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (11), S. 2101–2109. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.194.

Nabholtz, J. M.; 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. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (22), S. 3758–3767. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3758.

O'Shaughnessy, Joyce; Miles, David; Vukelja, Svetislava; Moiseyenko, Vladimir; Ayoub, Jean-Pierre; Cervantes, Guadalupe et al. (2002): Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (12), S. 2812–2823. DOI: 10.1200/JCO.2002.09.002.

Robertson, John F. R.; Bondarenko, Igor M.; Trishkina, Ekaterina; Dvorkin, Mikhail; Panasci, Lawrence; Manikhas, Alexey 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. In: *Lancet (London, England)* 388 (10063), S. 2997–3005. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.

Rugo, Hope S.; Rumble, R. Bryan; Macrae, Erin; Barton, Debra L.; Connolly, Hannah Klein; Dickler, Maura N. et al. (2016): Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (25), S. 3069–3103. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487.

Slamon, Dennis J.; Neven, Patrick; Chia, Stephen; Fasching, Peter A.; Laurentiis, Michelino de; Im, Seock-Ah et al. (2020): Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. In: *The New England journal of medicine* 382 (6), S. 514–524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.

Sledge, George W.; Neuberg, Donna; Bernardo, Patricia; Ingle, James N.; Martino, Silvana; Rowinsky, Eric K.; Wood, William C. (2003): 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). In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (4), S. 588–592. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.013.

Sledge, George W., JR; Toi, Masakazu; Neven, Patrick; Sohn, Joohyuk; Inoue, Kenichi; Pivot, Xavier et al. (2017): MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (25), S. 2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.

Sledge, George W., JR; Toi, Masakazu; Neven, Patrick; Sohn, Joohyuk; Inoue, Kenichi; Pivot, Xavier et al. (2019): The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA oncology* 6 (1), S. 116–124. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.

Thill, Marc; Jackisch, Christian; Janni, Wolfgang; Müller, Volkmar; Albert, Ute-Susann; Bauerfeind, Ingo et al. (2019): AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. In: *Breast care (Basel, Switzerland)* 14 (4), S. 247–255. DOI: 10.1159/000500999.

Thill, Marc; Schmidt, Marcus (2018): Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. In: *Therapeutic advances in medical oncology* 10, 1758835918793326. DOI: 10.1177/1758835918793326.

Turner, Nicholas C.; Ro, Jungsil; André, Fabrice; Loi, Sherene; Verma, Sunil; Iwata, Hiroji et al. (2015): Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. In: *The New England journal of medicine* 373 (3), S. 209–219. DOI: 10.1056/NEJMoa1505270.

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	23.06.2020
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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ribociclib (Kisqali®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Ribociclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. In den zuvor erfolgten Bewertungen sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an und befristete die Beschlüsse für bestimmte Patientengruppen. Gegenstand der Befristung waren die Ergebnisse der laufenden Studien MONALEESA-2 und MONALEESA-3. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Befristung betraf die Patientengruppe der postmenopausalen Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für das Anwendungsgebiet legt der G-BA Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bewertung des IQWiG basiert auf den Ergebnissen der MONALEESA-2-Studie. Das Institut sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Diese Beurteilung ergibt sich aus einer Gesamtabwägung der Vorteile beim Gesamtüberleben und der Lebensqualität und der Nachteile bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den **Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet**, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B. • zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, • zu Fragestellungen und Einschlusskriterien, • zur Informationsbeschaffung, • zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ➢ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse, ➢ zu berücksichtigten Endpunkten sowie ➢ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren, • zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen. Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die zweifelsohne im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen,	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden. Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens. So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht: • PFS, • Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, • Tumoransprechen, • umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten **Subgruppenanalysen** zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmals (Alter) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen **weder nachvollziehbar noch transparent**. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der **Möglichkeit einer**	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur **umfassenden Kommentierung** der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers **zurückkehren**. Dies ist insb. vor dem Hintergrund der **neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen** bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend **höheres Begründungserfordernis** auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen **alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt** werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.	
Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären End-punkt der bewerteten Zulassungsstudie (MONALEESA-2) liegen nach Angaben des Herstellers relevante statistisch signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zugleich im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-	*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 Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung 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 zugunsten von Ribociclib. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.	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. 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. 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
Zeit bis zur Chemotherapie ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier statistisch signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt jedoch in seiner Bewertung den Endpunkt aus, ohne dies weiter zu kommentieren. Nach Auffassung des vfa, ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG in den zurückliegenden Verfahren zu CDK-Inhibitoren deutlich dargelegt. Aus der Sicht des vfa, sollte der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung im Einklang mit den Voten der Fachgesellschaften berücksichtigt werden.	*Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie* Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein. 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fragwürdige Gesamtabwägung des IQWiG trotz der Vorteile beim Gesamtüberleben und der Lebensqualität Wie oben bereits aufgeführt, werden unmittelbar patientenrelevante Endpunkte PFS und Zeit bis zur Chemotherapie in der Gesamtabwägung nicht berücksichtigt. Der Ausschluss der Therapievorteile für diese patientenrelevante Endpunkte allein stellt die Gesamtabwägung des IQWiG grundsätzlich in Frage. Kritisch festzuhalten ist zudem, dass in der Bewertung trotz der vorliegenden Vorteile beim Gesamtüberleben und der Lebensqualität kein Zusatznutzen anerkannt wird. Dieses Vorgehen ist fragwürdig, da nicht erkennbar ist, ob das IQWiG bei seiner Abwägungsentscheidung die Sicht der Patientinnen hinreichend berücksichtigt hat. Diese könnten durchaus die gewonnene Überlebenszeit bzw. die Vorteile bei der Lebensqualität höher gewichten als Nebenwirkungen. Die Gesamtabwägung des IQWiG ist zugleich fraglich, da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientenorganisationen eingebunden wurden. Aus Sicht des vfa ist die fehlende Einbindung von Patienten für die Nutzenbewertung ein bedeutsames Problem. Aufgrund der fehlenden Einbindung von Patientenorganisationen bleiben wichtige Aspekte aus der Sicht des Patienten in der Nutzenbewertung unberücksichtigt. Dies kann zu Fehleinschätzungen insb. bezüglich der Eignung von Endpunkten bzw. bei der Beurteilung des Zusatznutzens führen.	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol liegen aus der Studie MONALEESA-2 Ergebnisse im Vergleich zu Letrozol zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONALEESA-2-Studie ein Vorteil von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol. In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ableiten. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail der benannten spezifischen UE vor. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen haben in Studien unter den Patientinnen, die Ribociclib

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in Kombination mit einem Aromatasehemmer erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation 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. In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	23.06.2020
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali®), 2020-03-01-D-517 Mammakarzinom, Kombination mit Aromatasehemmer
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.06.2020 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 fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit Aromatasehemmer (1). Die Befristung erfolgte, da weitere Daten zum Gesamtüberleben aus der in die Erstbewertung eingeschlossenen Studie MONALEESA-2 erwartet wurden. Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Abemaciclib (Verzenios®) (2) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Ribociclib (Kisqali®). Anmerkung: Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-2, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) gegenüber Placebo in Kombination mit Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben, untersucht wurde. In der MONALEESA-2 wurden statistisch signifikante Verbesserungen des Progressionsfreien Überleben (PFS), des Progressionsfreien Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2), der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und insbesondere des Gesamtüberlebens (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; 0,034) gezeigt (3).	*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 Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung 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 zugunsten von Ribociclib. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente 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.

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Nutzenbewertung des IQWIG:</u> Das IQWiG hat, wie schon in den vorangegangenen Bewertungen der CDK4/6-Inhibitoren eine Reihe weiterer wichtiger und patientenrelevanter Vorteile wie Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder das Progressionsfreie Überleben (PFS) nicht anerkannt, obwohl die Endpunkte durch die Fachgesellschaften als relevant angesehen werden. Ähnlich wie in vergangenen Bewertungen kritisiert das IQWIG für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, dass der pU Responderanalysen für die EQ-5D VAS bezüglich die Zeit bis zur Verschlechterung vorlegt und für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine Minimal important Difference (MID) von ≥7 Punkten (Sensitivitätsanalyse ≥10 Punkte) verwendet, die Validität der Arbeit Pickard 2007 jedoch nicht gezeigt wäre (1). Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits vom G-BA herangezogen worden ist, wurden vom G-BA die Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bei früheren Bewertungen herangezogen (4, 5).	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. 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. 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. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein. 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. *Gesundheitszustand* In der Studie MONALEESA-2 wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben.

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es lagen Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 7 und 10 Punkten vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor. In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. In den Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Letrozol. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG- Berichte – Nr. 917 2020 [updated 02.06.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3567/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib_D-517.pdf.

2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar. 2020.

3. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ribociclib (Kisquali®) Modul 1. 2020.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf) 2019 [updated 28.01.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf.

5. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage II – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer) 2019 [updated 16.06.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.

5.9 Stellungnahme der DGHO

Datum	23. Juni 2020
Stellungnahme zu	Ribociclib (mit AI)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese erneute, frühe Nutzenbewertung von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Therapie des HER-2 positiven (HER2+) Mammakarzinoms erfolgt nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist von 2 Jahren. 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**	**Zusatz-nutzen**	**Ergebnis-sicherheit**
Postmenopausal	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen	beträchtlich	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Phase-III-Studie MONALEESA-2 zum Vergleich von Ribociclib + Letrozol vs Letrozol. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften. Aktueller Standard ist die Kombination der endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor.
- Die Kombination von Letrozol + Ribociclib führt gegenüber Letrozol zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,57; Median 9,3 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,78; Median nicht erreicht). In dieser Neubewertung wurde seitens des

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pharmazeutischen Unternehmers auf eine separate Bewertung der Wirkung von Ribociclib bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen verzichtet. • Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. • Relevante Nebenwirkungen sind vor allem Neutropenie und Verlängerung der QT-Zeit. Die Rate febriler Neutropenien ist niedrig, eine prophylaktische Therapie ist nicht indiziert. Die Verlängerung der QT-Zeit ist bei der Indikationsstellung und bei Komedikationen zu berücksichtigen. CDK4/6 Inhibitoren sind inzwischen Standard in der endokrin-basierten Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms. Bezüglich der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit setzt Ribociclib einen Maßstab, auch durch die Daten bei den prämenopausalen Patientinnen.	
2. Einleitung Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktale Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4] Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Standard der systemischen Therapie des metastasierten, HR+ Mammakarzinoms ist die endokrine Therapie, bis 2016 mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen. Zur Verstärkung der Wirksamkeit stehen seit 2016 CDK4/6-Inhibitoren zur Verfügung. Die Signalübertragungswege von Östrogenrezeptor (ER) und von Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb haben zahlreiche Interaktionen [5]. Die physiologische ER-Signalübertragung reguliert Cyclin D hoch und fördert den Übergang von der Zellzyklusphase G1 in die S-Phase, endokrine Therapie hemmt sie. Autonome Aktivierung des	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

Signalübertragungswegs, z. B. durch Amplifikation der Gene für Cyclin D, CDK4 und CDK6, oder durch den Verlust des Inhibitors p16, ist mit schlechtem Ansprechen und Resistenz auf endokrine Therapie assoziiert.

Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind oral wirksame, selektive Inhibitoren von CDK4 und CDK6. Sie binden an die ATP-Bindungsstelle in den Proteinkinasen und blockieren damit die Phosphorylierung des Rb-(Retinoblastom-)Proteins. Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib hemmen den Cyclin-D-CDK4/6 Komplex in ähnlicher Weise, unterscheiden sich aber in der selektiven Hemmung von CDK4 bzw. CDK6. Das kann zu Unterschieden der Wirksamkeit führen und Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum erklären [5].

Primärer Endpunkt aller Zulassungsstudien war das progressionsfreie Überleben. Erste Daten wurden nach mittleren Beobachtungsdauern von 1½ bis 2 Jahren publiziert und dienten als Grundlage der Zulassungen, u. a. durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA). Mit längerer Beobachtungsdauer haben sich die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit konsolidiert. Die Unreife der Daten war auch die Begründung für die Befristung der frühen Nutzenbewertung von Ribociclib.

Daten aller zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromatase-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren beim fortgeschrittenen oder metastasierten HR+ Mammakarzinom in Kombination mit Aromatase-Inhibitoren

Studie[1]	Patienten[2] Design[3]	Kontrolle	Neue Therapie	N[5]	RR[6]	PFÜ[7] HR[8]	ÜL[9] HR[8]
PALOMA-1 [7]	**Erstlinie** **postmeno-pausal**	**nsAI[14]**	**nsAI +** **Palbociclib**	**165**	**33 vs 43**	**10,2 vs 20,2[15]** **0,49[16]** **p < 0,001**	**33,5 vs 37,5** **0,81** **n. s.[17]**

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PALOMA-2 **[8, 9]**	**Erstlinie** **postmeno-pausal**	**nsAI**	**nsAI +** **Palbociclib**	**666**	**35 vs 42**	**14,5 vs 27,6** **0,56** **p < 0,0001**		
MONOLEESA-2 **[10, 11]**	**Erstlinie** **postmeno-pausal**	**Letrozol**	**Letrozol +** **Ribociclib**	**668**	**30 vs 43**	**16,0 vs 27,6** **0,57** **p < 0,001**	**51,4 vs n.e.** **0,78** **p = 0,034**	
MONARCH-3 **[12, 13]**	**Erstlinie** **postmeno-pausal** **2:1, Placebo**	**nsAI**	**nsAI +** **Abemaciclib**	**493**	**37 vs 50**	**14,8 vs 28,2** **0,54** **p < 0,001**	**n.e. vs n.e.** **1,07** **n. s.** [9]	

[1] N - Anzahl Patientinnen; [2] RR – Remissionsrate; [3] HR - Hazard Ratio; [4] PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; [5] ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [8] 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 *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Ribociclib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der G-BA hat die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem ersten Verfahren zu Ribociclib übernommen. Das ist methodisch vertretbar. In der Versorgung wird inzwischen die Kombination eines Aromatase-Inhibitors mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien 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 [10, 11]. Datenschnitt war der 28. 5. 2019.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der neuere Datenschnitt mit einer längeren Nachbeobachtungszeit zeigt eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,78 und einem p-Wert von 0,034. Die Kurven der Kaplan-Meier-Analyse trennen sich nach etwa 2 Jahren, Hinweis auf die Notwendigkeit einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Postprogressionstherapie unterscheidet sich nur geringfügig zwischen dem Ribociclib- und dem Kontrollarm. Unterschiede liegen im einstelligen Prozentbereich.	
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate** 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 11,6 Monaten. 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome 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. Ausnahme war im jetzt vorgelegten Dossier ein Unterschied bei der „Zukunftsperspektive“ mit einem Unterschied zugunsten des Ribociclib-Arms (HR 0,63; p=0,011).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war im Ribociclib- viel höher als im Kontroll-Arm auf: **88,3** vs **42,1%**. 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 war im Ribociclib-Arm statistisch signifikant erhöht: **8,7** vs **3,6%**. Febrile Neutropenien traten im Ribociclib-Arm bei 1,2% der Patienten auf. Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG trat häufiger im Ribociclib-Arm auf: **5,1** vs **1,5%**. im CTCAE Grad 3/4 bei 0,9% der Patienten im Ribociclib-Arm beobachtet. Klinisch kam es zu keiner Häufung kardialer Komplikationen. Die Rate von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war im Ribociclib- statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm mit **19,8** vs **4,5%**.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es fehlt dem IQWiG ein methodischer Ansatz, um Vorteile wie die Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Nebenwirkungen wie Neutropenie in einer gestuften, patienten-orientierten Form angemessen zu erfassen. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6-Inhibitoren) gehören zu den am meisten diskutierten, neuen, onkologischen Arzneimitteln in der Therapie des Mammakarzinoms. Die Zulassungen der inzwischen drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) erfolgte früh, basierend auf einer konsistenten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in allen Zulassungsstudien. In den letzten 12 Monaten zeigen mehrere Phase-III-Studien eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [16]. Damit wird die Kombination von CDK4-6 Inhibitoren + endokriner Therapie von allen nationalen und internationalen Fachgesellschaften als neuer Standard bewertet. Ribociclib führt in Kombination mit Letrozol zur Erhöhung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Interessanterweise zeigt sich bei den Parametern der Lebensqualität jetzt ein Unterschied bei der Zukunftsperspektive. Das entspricht der klinischen Beobachtung. Offen ist die Frage, welcher der verfügbaren CDK4/6 Inhibitoren eingesetzt/empfohlen werden sollte. 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 Verlängerung der QT-Zeit im EKG führt nicht zu einer klinischen Symptomatik, muss aber vor allem im Kontext mit Komedikationen und kardialer Vorerkrankung berücksichtigt werden. Die Berücksichtigung von Komedikation und Arzneimittel-Interaktionen betrifft auch die Erhöhung von Leberwerten unter Ribociclib. Die Kombination eines Aromatase-Inhibitors mit einem CDK4/6-Inhibitor ist Therapiestandard. Bezüglich der Verlängerung der Überlebenszeit setzt Ribociclib einen Maßstab.	<u>Gesamtbewertung</u> „…In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Letrozol-Monotherapie festgestellt wird.“

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html
5. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL: HR+, HER2– Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety ProfilesCurr Cancer Drug Targets 17:637-649, 2017. DOI: 10.2174/1568009617666170330120452
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
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
8. Rugo HS, Dieras V, Germon KA et al.: Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. Ann Oncol 29:888-894, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy012
9. Rugo HS, Finn RS, Dieras V et al.: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat 174 :719-729, 2019. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4
10. 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
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 29:1541-1547, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
12. 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
13. Johnston S, Martin M, di Leo A et al.: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 5:5, eCollection 2019, 2019. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U 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 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann

Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

16. CDK4/6 Inhibitoren beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom: Einer, keiner – oder irgendeiner? DGHO August 2019. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/cdk4-6-inhibitoren-beim-mammakarzinom/cdk4_6-inhibitoren-20190812_final_ii.pdf

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Ribociclib (D-517, D-518)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juli 2020
von 11:00 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Herold
Frau Wolfram

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber
Herr Mehlig

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

Frau Shekarriz
Herr Dr. Stoffregen

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

Frau Dr. Bachhuber
Frau Dr. Kreuzeder
Frau Dr. Quiering
Herr Dr. Stemmer

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

Frau Dr. Glastetter
Frau Schmitter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Azghandi
Frau Dr. Hell

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.:**

Herr Prof. Schmidt

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

Herr Prof. Dr. Tesch
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V:**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im virtuellen Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben jetzt eine Doppelanhörung, Ribociclib zum einen in Kombination mit Aromatasehemmern, zum anderen in Kombination mit Fulvestrant. Basis des Stellungnahmeverfahrens im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35 a sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 28. Mai 2020 sowohl zu der Kombination mit Fulvestrant als auch mit Aromatasehemmern.

Zu beiden Dossiers haben Stellung genommen: Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, Pfizer, Eisai, Roche, Lilly, die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Senologie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch hier ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Novartis müssten Frau Dr. Bachhuber, Frau Dr. Kreuzeder, Frau Dr. Quiering und Herr Dr. Stemmer anwesend sein. – Ja. Danke. Für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe müsste Herr Prof. Schmidt da sein. – Ja. Herr Prof. Tesch und Herr Prof. Wörmann müssten für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie anwesend sein. ja, Herr Prof. Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie, ja. Für AbbVie müssten Herr Herold und Frau Wolfram da sein, ja, Frau Dr. Hüber und Herr Mehlig für Eisai, ja. Für Lilly müssten Frau Shekarriz und Herr Dr. Stoffregen hier sein, ja, Frau Dr. Glastetter und Frau Schmitter für Pfizer, ja, Frau Dr. Azghandi und Frau Dr. Hell für Roche und Herr Dr. Werner für den vfa. – Danke. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit geben, einleitend die wesentlichen Punkte zu den beiden Dossierbewertungen vorzutragen, dann würden wir in die übliche Frage- und Antwortrunde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Herr Stemmer, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kolleginnen vorstellen. Frau Bachhuber ist verantwortlich für das Nutzendossier. Frau Kreuzeder ist zuständig für die klinischen Studien zu Ribociclib, und Frau Quiering vertritt unsere Statistik.

Wir befinden uns nunmehr im dritten Verfahren zu Ribociclib. Die Studienergebnisse haben sich erneut stark verbessert. In jeder der drei Studien zeigt sich ein signifikanter und deutlicher Überlebensvorteil von Ribociclib. Eine Metaanalyse bestätigt diesen Vorteil. Zwei der Studien, die Studie MONALEESA-2 und MONALEESA-3, sind Gegenstand des Verfahrens.

Ich möchte auf zwei Fragestellungen eingehen. Zum einen: Wie hoch ist der Zusatznutzen von Ribociclib in der Studie MONALEESA-2? Zum anderen: Welcher Zusatznutzen ergibt sich für die Teilpopulationen der MONALEESA-3, und ist die Bildung von Teilpopulationen überhaupt noch erforderlich?

Zur Studie MONALEESA-2: In der Studie MONALEESA-2 wurde Ribociclib in der Kombination mit Letrozol allein verglichen. Die Patientinnen hatten keine Vortherapie. Das IQWiG attestiert Ribociclib einen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität, stuft diesen jedoch nur als gering

ein. Dem gegenüber sieht das IQWiG Nachteile bei der Verträglichkeit und bewertet den Zusatznutzen daher insgesamt als nicht belegt. Wir sind dagegen weiterhin von einem beträchtlichen Zusatznutzen überzeugt. Ribociclib ist seit 30 Jahren der erste Wirkstoff in dieser Indikation, der einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt. In der Überlebenszeitanalyse war die Hazard Ratio 0,78. Unter Ribociclib sind rund ein Fünftel weniger Patientinnen verstorben, als unter der Vergleichstherapie. Damit bewirkt Ribociclib die für einen beträchtlichen Zusatznutzen geforderte, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des Nutzens. Zudem wurde das progressionsfreie Überleben um fast ein Jahr verlängert. Weiterhin zeigte sich eine verbesserte Zukunftsperspektive der Lebensqualität, deren Ausmaß auch nach der IQWiG-Methodik beträchtlich ist.

Dem Zusatznutzen stehen Nebenwirkungen entgegen. Wie das IQWiG feststellt, sind diese jedoch maßgeblich durch Laborwertveränderungen, Neutropenien und Leberwerterhöhungen bedingt. Die Nebenwirkungen sind überwiegend asymptomatisch, transient und reversibel. Die medizinischen Sachverständigen haben im letzten Verfahren mehrfach die gute Kontrollierbarkeit betont. Insbesondere ist die Wertigkeit der Überlebenszeitverlängerung deutlich höher als die der Nebenwirkungen. Eine Herabstufung des Zusatznutzens ist deshalb nicht angemessen.

In der Gesamtschau ergeben sich somit bedeutsame Vorteile bei Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Die Aussagen von Zusatznutzen werden durch konsistente Ergebnisse der MONALEESA-3- und MONALEESA-7-Studien gestützt, die ebenfalls signifikante Überlebensvorteile zeigen. Insgesamt liegt somit ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Zur Studie MONALEESA-3: In der Studie MONALEESA-3 wurde Ribociclib plus Fulvestrant und Fulvestrant allein verglichen. Die Patientinnen haben keine oder maximal eine Vortherapie. Daraus ergaben sich die Teilpopulationen A 1 und B 1. In dieser Studie senkt Ribociclib das Sterberisiko sogar um 30 %. Signifikante Vorteile ergaben sich auch für weitere Endpunkte, darunter eine signifikante Verbesserung der emotionalen Funktion. Der Überlebensvorteil war auch in der Teilpopulation A 1 statistisch signifikant. Das IQWiG stellt einen beträchtlichen Zusatznutzen fest, den es auf gering herabstuft. Diese Herabstufung ist, wie bereits bei MONALEESA-2 diskutiert, nicht angemessen.

Bei der Teilpopulation B 1 wird aufgrund der geringen Gruppengröße – B 1 macht etwa 20 % der Patientinnen aus – keine Signifikanz mehr erreicht. Das IQWiG berücksichtigt bei der Bewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation, allerdings nur insoweit, dass es keinen geringeren Nutzen feststellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation ist jedoch beträchtlich. Die folgerichtige Konsequenz an Übertragung wäre damit die Feststellung eines Zusatznutzens auch für die Teilpopulation B 1.

Der finale Datenschnitt erfüllt zudem die Anforderungen des G-BA für eine Übertragung. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt somit für beide Teilpopulationen vor. Dennoch stellt sich die Frage, ob eine Unterteilung in Teilpopulationen überhaupt noch erforderlich ist. Unterschiedliche Vergleichstherapien wurden nicht festgelegt. Fulvestrant ist die zVT für beide Teilpopulationen. Aus den Daten ergibt sich zudem kein Hinweis auf unterschiedliche Therapieeffekte. Beim Gesamtüberleben war der Effektschätzer fast identisch, unterscheidet sich nur in der zweiten Nachkommastelle. Mögliche Unterschiede bei Vortherapie, Krankheitslast und Prognose bewirken somit keine unterschiedlichen Therapieeffekte und erfordern keine entsprechend differenzierten Aussagen zum Zusatznutzen. Daher ist es aus unserer Sicht sachgerecht, die Gesamtpopulation zu bewerten. Unabhängig davon, ob man

eine Teilpopulation oder eine Gesamtpopulation betrachtet, ergibt sich für alle Patientinnen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ribociclib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer. – Ich würde die Frage an die vier Praktiker richten. Der entscheidende Punkt ist gerade angesprochen worden. Wie müssen wir die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Verhältnis zu den Ergebnissen, zu den Nebenwirkungen werten, vor allem unter Berücksichtigung des Stellenwertes von Ribociclib in der aktuellen Versorgungsrealität und mit Blick auf die Erfahrungen in puncto Nebenwirkungsmanagement? Wir haben wie bei den vorangegangenen Nutzenbewertungen darüber diskutiert, wie diese Nebenwirkungen zu händeln sind. Ist das einigermaßen gut machbar? Das ist die erste Frage, zu der Sie vielleicht alle Stellung nehmen sollten.

Die zweite Frage wurde gerade vom pharmazeutischen Unternehmer angesprochen. Wie sieht es mit Blick auf die unterschiedlichen Teilpopulationen aus? Ist es sinnvoll, die weiter durchzutreiben, oder ist es besser, wie es der pharmazeutische Unternehmer wünscht, zu einer einheitlichen Bewertung zu kommen? – Ich würde mit Herrn Wörmann beginnen, dann Herr Tesch, Herr Schmidt und Herr Hartkopf. Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange vielleicht da an, wo wir bei der letzten Anhörung aufgehört haben. Wir diskutieren das seit 2016/2017. Wir haben am Anfang diskutiert, ob sich progressionsfreies Überleben versus Nebenwirkungen aufrichtet. Jetzt reden wir über Gesamtüberlebenszeit versus Nebenwirkungen. Unsere Stellungnahme damals war, dass die Entscheidung eine Patientenentscheidung ist. Die Patientin entscheidet, was ihr wichtig ist. Wenn es der Patientin wichtig ist, länger zu leben, dann ist ein Laborparameter wie Neutropenie in der Regel nicht kritisch für die Patientin. Ich sage es ein wenig platt: Die Rechnung, längere Überlebenszeit minus Durchfall oder minus Neutropenie ist kein Nutzen, ist keine patientenrelevante Zusammenfassung. Die Patientinnen entscheiden sich vorher, was ihnen wichtig ist. Dann nehmen sie auch Nebenwirkungen in Kauf. Wenn wir kritisch sind, ist auch die endokrine Therapie in keiner Weise ohne Nebenwirkungen. Auch Aromatasehemmer haben viele Nebenwirkungen, die sie gut tolerieren.

Das heißt, diese Art von Methodik, die das IQWiG leider immer noch hat, sozusagen Patientenentscheidungen für Leben gegen Nebenwirkungen, die zu managen sind, zu saldieren, ist nicht mehr zeitgemäß. Das hat sich auch nicht geändert. Unsere Stellungnahme ist, glaube ich, sehr klar gewesen. Die Bestätigung des Gesamtvorteils in Richtung einer deutlichen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bestätigt das, was wir erwartet haben, und bestätigt auch das, das wir damals als Wert für diese Substanzen gesehen haben. Von meiner Seite aus: Nein, es hat sich kein negatives Signal ergeben. Das, was wir damals schon diskutiert haben, Neutropenie. Aber wir brauchen nicht mal G-CSF. Wir brauchen keine supportive Therapie. Die Patientinnen sind nicht krank, sie bleiben gelegentlich kontrolliert. Aber sie haben nicht einmal eine deutliche erhöhte Rate für Neutropenien. Es ist ein Laborwert und keine Krankheit in dem Sinne. Dasselbe sehen wir auch für Parameter, wie den Leberparameter. Wenn wir es nicht messen würden, wüsste die Patientin davon nichts.

Ich würde Ihre erste Frage so beantworten: Die Stellungnahmen der letzten Jahre bleiben so, haben sich noch deutlich erhärtet. Im Vordergrund steht jetzt erfreulicherweise, dass wir endlich Substanzen haben, die die Überlebenszeit der Frauen verlängern, und die Veränderungen der Laborparameter für die Patientinnen saldieren sich immer zu einer positiven.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Herr Prof. Tesch, vielleicht noch einmal zu den Teilpopulationen. Ist das sinnvoll oder nicht? Zunächst einmal: Saldierung yes or no? Herr Tesch, bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Wir behandeln diese Patienten regelmäßig in unserer Praxis in unserem Tumorzentrum. Wie Herr Wörmann vorhin dargestellt hat, ist die Therapie mit den CDK4/6-Inhibitoren in diesem Fall Ribociclib und in der endokrinen Therapie die neue Standardbehandlung, die jede Patientin in der Situation angeboten bekommt, ob in erster oder zweiter Therapielinie. Diese Therapieergebnisse sind ein neuer Meilenstein, denn – wie schon gesagt wurde – ist es nicht nur das progressionsfreie Überleben, sondern sogar das Gesamtüberleben in dieser großen Population mit sehr vielen Frauen, die das metastasierte Mamakarzinom rezeptorpositiv haben.

Es betrifft alle Subpopulationen. Statistisch haben wir sowohl die prämenopausale Patientin als auch die postmenopausale Patientin gesehen. Es gibt weit mehr Daten, die heute nicht diskutiert werden. Nicht zu vergessen, es gibt drei Substanzen mit ähnlich überzeugenden guten Ergebnissen, drei CDK4/6-Inhibitoren, bei denen die Daten übereinstimmend sind. Es ist ein Klasseneffekt für diese neue Kombination.

Es ist immer schwierig, die Teilpopulation aufzuwerten, wenn es vielleicht eine geringere Patientenzahl gab. Das war nicht das primäre Ziel, der primäre Endpunkt der Studien. Deshalb würde ich sagen, aus statistischer Sicht und aus klinischer Sicht macht es keinen Sinn, kleine Teilpopulationen dagegen aufzurechnen, sondern ich würde die Gesamtpopulation sehen. In allen gezeigten Studien mit Ribociclib zeigt sich ein überzeugendes, hochsignifikantes Ergebnis zugunsten der Kombination. Die Toxizität – Herr Wörmann hat es bereits gesagt – spielt bei diesem guten Ergebnis eine untergeordnete Rolle. Man wird heute keiner Patientin aus Toxizitätsgründen sagen, sie kann oder sollte diese Therapie nicht bekommen. Es ist an der Patientin, was sie für sich entscheidet, aber die Kombinationstherapie ist deutlich besser verträglich, als eine vergleichbare Chemotherapie in der Situation. Im Vergleich zur Monotherapie ist die Toxizität höher, aber es spielt klinisch nicht die Rolle, weil Leukopenie, Neutropenie nicht zu einem febrilen, zu einem fieberhaften Infekt führen, sondern es ist allgemein ein Laborergebnis. Die anderen Ergebnisse, wie QT-Zeit-Verlängerung oder Leberwerterhöhung sind ebenfalls für die Patientin nicht belastend, also unter dem Strich eine wesentliche, hochsignifikante Verbesserung der Therapieergebnisse, ein neuer Standard, der von allen Leitlinien akzeptiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Tesch. – Jetzt Herr Prof. Schmidt, Herr Prof. Hartkopf, dann eine Frage von Frau Müller. Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Eigentlich ist alles gesagt, aber nicht von allen. Ich werde noch einmal in dieses Horn hineinstoßen. Es ist keine Frage, wir haben endlich einen realen und klinisch signifikanten Vorteil für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Toxizitäten – das haben meine Vorredner skizziert – sind vorhanden, keine Frage. Aber sie sind beherrschbar und gut handzuhaben. Aus meiner Sicht, das klang bei den Vorrednern schon an – – Ich habe die Konstellation noch nie erlebt, und ich wage zu bezweifeln, dass ich sie jemals erleben werde, dass eine Patientin, wenn ich sie vor Therapiebeginn aufkläre, welche möglichen Nebenwirkungen es geben könnte, zum Beispiel die Rate an Neutropenie, die zumeist ein Laborwert ist, ohne dass es zu einer nennenswerten klinischen Relevanz führt, gegen ein längeres Gesamtüberleben aufgewogen – – Auf die Patientin warte ich immer noch,

die mir sagen wird: Die Neutropenie möchte ich nicht, dann verzichte ich lieber auf das verlängerte Gesamtüberleben.

Das ist für die drei CDK4/6-Inhibitoren ein sehr großer Vorteil, hier konkret für Ribociclib, der in mehreren Studien einheitlich gezeigt wurde: prämenopausale, postmenopausale Patientinnen behandelt, vorbehandelt, noch nicht vorbehandelt. Wir haben für Ribociclib einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben – zum Preis beherrschbarer Nebenwirkungen. Von daher ist es zurecht international ein absoluter Standard.

Zum Schluss noch kurz zu den Teilpopulationen: Letztendlich muss man sich in der IQWiG-Methodologie die Frage stellen, ob es noch wissenschaftlich redlich ist, eine Studie, die als Gesamtstudie geplant und die Studienzahl so kalkuliert worden ist, auf zwei, drei, im Extremfall sogar vier Teilpopulationen zu filetieren. Dass die Fallzahlen in den einzelnen Teilpopulationen unter Umständen nicht dazu reichen, die statistische Signifikanz zu erfüllen, das sehe sogar ich als definitiv Nichtstatistiker. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Da haben Sie immerhin eine kleine Provokation untergebracht. Über die wissenschaftliche Redlichkeit werden wir gleich noch sprechen. – Herr Prof. Hartkopf, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Es ist eigentlich alles gesagt worden. Ich fasse es noch einmal zusammen: Erstens überträgt sich das PFS, wie wir das in den ersten Verfahren schon vermutet hatten, auf das Gesamtüberleben. Hier wird ein Laborwert mit dem Gesamtüberleben saldiert. Das ist etwas, was aus meiner Sicht auf dem Blatt Papier mit statistisch formalen Methoden nicht möglich ist. Das kann nur die Patientin. Herr Schmidt hat das mit der Patientin anschaulich geschildert, die da sagt, das möchte ich nicht machen. Auf die warte ich auch noch. Hinzukommt, dass diese Laborveränderungen für die Patientin nicht spürbar sind und man diese Laborveränderungen bei einem entsprechenden Therapiemanagement sehr gut in den Griff bekommt. Nach zwei, drei Zyklen hat man in der Regel die Therapie so gut eingestellt, dass diese Veränderungen nicht mehr auftreten und die Patientinnen die Therapie teilweise ohne deutliche Laboreinschränkungen über Jahre fortführen können.

Die Saldierung Nutzen/Nebenwirkungen ist, wie gesagt, etwas, was nur die Patientin kann. Es ist auch, das hatte ich in den vergangenen Verfahren gesagt, keine endgültige Entscheidung, die a priori getroffen werden muss, wie das hier bei der Nutzenbewertung geschieht, sondern das ist etwas, was im Laufe der Therapie immer wieder reevaluiert werden kann. Die Patientin hat jederzeit die Möglichkeit, eine Therapie abzubrechen. Ich sage auch nicht, dass das nicht vorkommt, allerdings – das möchte ich klar sagen – kommt es nicht aufgrund der Laborwertveränderung vor, sondern aufgrund etwaiger anderer Nebenwirkungen. Da stehen Nebenwirkungen klar im Vordergrund, die vielleicht auch durch die endokrine Therapie hervorgerufen werden können. Laborwertveränderungen sind kein Grund, warum eine Therapie abgebrochen wird.

Zu den Teilpopulationen kann ich das unterstützen, was Herr Schmidt gesagt hat. Es ist fragwürdig – auch für mich als Nichtstatistiker –, eine Studie, die auf eine bestimmte Patientenzahl gepowert war, letzten Endes zu zerlegen. Ich bin davon überzeugt, wenn man diese Teilpopulationen mit entsprechender Power sauber statistisch als Studie auflegen würde, dass in beiden Teilpopulationen ein signifikanter Unterschied herauskommt. Durch die Konsistenz der Effektschätzer, die wir nicht nur bei Ribociclib haben, sondern über alle

CDK4/6-Inhibitoren hinweg, gibt es einen deutlichen Anhalt dafür, sodass ich davon überzeugt bin, dass mit der entsprechenden Patientenzahl in beiden Teilpopulationen dieses Ergebnis signifikant wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Hartkopf. – Jetzt habe ich Frau Müller und Frau Wieseler. Bitte schön. Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich habe die Frage, ob in der MONALEESA-3 nach Erst- und Zweitlinientherapie Subgruppen gebildet werden. Sie haben sich aufgrund der statistischen Power alle dagegen ausgesprochen. Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme gesagt, dass es biologisch und medizinisch schlecht begründbar wäre. Dazu hätte ich gern nähere Ausführungen, auch aus der klinischen Praxis. Welche Unterschiede sehen Sie zwischen den beiden Therapielinien, welche Gemeinsamkeiten, und zwar einerseits bezüglich der Prognose und andererseits prädiktiver Parameter für das Therapieansprechen? Gibt es da Unterschiede oder gibt es keine, und wenn ja, welche?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die DGHO war angesprochen. Wer macht das, Herr Tesch oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange an, weil wir es formuliert haben. Der Hintergrund unserer Formulierung war: Wir haben ein breites Spektrum an Patientinnen. Wir haben Patientinnen, die früh endokrin resistent sind, unter adjuvanter Therapie und rezidivierend, und wir haben Patientinnen, die erst nach vielen Jahren rezidivieren. Das heißt, wir haben Patientinnen, die irgendwann unter adjuvanter Therapie ein Rezidiv bekommen, und Patientinnen, die mit der endokrinen Therapie aufgehört haben und dann ein Rezidiv bekommen. Das sind tumorbiologisch nicht völlig dieselben. Aber die Strategien, was die endokrine Therapie angeht, das sehen Sie auch, sind die gleichen. Das heißt, entweder machen wir es ganz fein und schauen nach molekularen Aberrationen – das geht inzwischen bei der Tumorpatientin –, oder wir richten uns nach der Klinik. Dann ist – ob eine Patientin rezidiviert unter einer langen endokrinen Therapie mit demselben Medikament Fulvestrant bekommt, oder im Rezidiv Fulvestrant bekommt – der Unterschied nicht mehr da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Tesch, ergänzend?

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Das Wesentliche wurde gesagt. Die Population ist heterogen. Es ist nicht entscheidend, ob erste Linie, zweite Linie, sondern es gibt die Resistenz, die primäre Resistenz, die sekundäre Resistenz, die hier noch wichtigere. Aber auch da hat die Kombinationstherapie erfolgreich gezeigt, dass sie diese Resistenz überwinden kann. Deshalb ist die Prognose der einzelnen Patientin nicht davon abhängig, ob es die erste oder die zweite Therapielinie ist.

Zu den biologischen Faktoren: Es gibt Faktoren, die Resistenzmutationen beispielsweise im Östrogenrezeptor und andere Mutationen in Signalwegen. Aber die spielen hier keine dominante Rolle. Man hat bei allen diesen Patientinnen gesehen, dass Resistenz durch die Kombination überkommen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tesch. – Frau Müller, war das ausreichend?

Frau Dr. Müller: Größtenteils ja. Sie haben jetzt darauf abgehoben, dass die Kombination mit Ribociclib die Resistenzen durchbrechen kann. Im Vergleichsarm haben wir aber die Fulvestrant-Therapie, die endokrine Therapie weitergegeben. Wie sehen Sie das da? Wir vergleichen ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Die Vergleichsmonotherapie ist deutlich weniger effektiv. Da muss man wahrscheinlich genauer im Detail hineinschauen, welche Resistenz überkommen werden kann und welche nicht. Das mag für die eine zutreffen, für die andere nicht. Aber in der Tat ist die Monotherapie weniger effektiv, was die Resistenzüberwindung angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tesch. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Wieseler, dann Herrn Mayer. Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte Herrn Schmidt mit seinen Sorgen um unsere wissenschaftliche Redlichkeit nicht alleine lassen. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass die Frage, welche Patientenpopulation man in eine solche Bewertung hineinnimmt, immer davon abhängt, welche Fragestellung man sich stellt. Es ist ein durchaus methodisch etabliertes Vorgehen, mit Teilfragestellungen in eine Untersuchung zum Zusatznutzen hineinzugehen, wenn das durch die Fragestellung gerechtfertigt ist. Ich glaube, die Frage, die Frau Müller diskutiert hat, hat noch einmal darauf hingewiesen, dass das durchaus eine Frage ist, die man sich stellen muss, welche Patientenpopulationen hier tatsächlich für die Fragestellung angemessen sind. Deshalb sind wir mit den Teilpopulationen in die Nutzenbewertung hineingegangen.

Ich habe zu MONALEESA-2 eine inhaltliche Frage: Es ist immer davon die Rede gewesen, dass es ausschließlich Laborwertveränderungen gibt, die wir auf der Seite der Nebenwirkungen beobachten. Wir haben in der MONALEESA-2 Effekte gesehen bei Grad 3/4 gastrointestinalen Ereignissen und bei Infektionen und parasitären Erkrankungen, gegebenenfalls Folgen dieser Neutropenien. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es hier nicht ausschließlich um Laborwertveränderungen geht, und würde um Ihre Einschätzung der Effekte bei den Grad 3/4 gastrointestinalen Ereignissen, Infektionen und parasitären Erkrankungen bitten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte dazu von den Klinikern oder dem pU dazu antworten? – Herr Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Ich würde gern darauf antworten. Zunächst beruhigt es mich, dass das IQWiG wissenschaftlich redlich arbeitet. Das möchte ich nicht in Abrede stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollten doch provozieren, Herr Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Wie oft sitzen wir schon in diesen Sitzungen? Ohne Provokation geht das nicht.

Zu dem anderen Punkt, der angesprochen wurde: Völlig richtig, das sind Nebenwirkungen. Das sind nicht nur Laborwertveränderungen. Aber auch da ist es die Relation des Nutzens, und das ist immerhin eine sehr relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens und auf der anderen Seite ein gewisses Maß an therapierbaren Nebenwirkungen, auch wenn es über reine Laborwertveränderungen hinausgeht. Unter dem Strich ist das für die Patientinnen in den meisten Fällen positiv zu bewerten; denn die Nebenwirkungen kann man beherrschen. Das Leben hat man nur einmal verloren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Ergänzungen dazu? – Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann die Zahlen nennen: In den Studien waren die Raten febriler Neutropenien 1,2 % und 1,4 %, nicht null. Deshalb habe ich das vorhin mit dem G-CSF so deutlich gesagt. Wir haben in der Leitlinie Hinweise oder wir geben Empfehlungen, ab wann man G-CSF prophylaktisch einsetzen sollte. Das ist unterhalb dieser Schwelle. Wie gesagt: Ja, wir nehmen das ernst. Die Patientinnen werden überwacht und sind informiert, dass Infektionen auftreten können, aber es ist eine niedrigere Rate.

Bezüglich der GI-Nebenwirkungen: Frau Wieseler, verstehe ich es richtig, dass die Leberwerterhöhung und die GI-Nebenwirkungen im Groben zusammenfallen? Wenn das so wäre, dann wäre es das, was wir vorhin gesagt haben, dass es eine Laborveränderung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wieseler, dazu?

Frau Dr. Wieseler: Nein, das sind gastrointestinale Nebenwirkungen. Da sind die Leberwerterhöhungen nicht dabei. Da haben wir Grad 3 und 4 versus 15 %.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt gelegentlich gastrointestinale Störungen. Es gibt Durchfälle, die gut gemanagt werden können. Wir wissen, dass die unter Abemaciclib deutlich anders sind. Es gibt die Verschiebung, dass es bei Abemaciclib mehr Diarrhö und weniger Neutropenien gibt. Hier ist es umgekehrt. Das ist etwas plakativ. Ich glaube, für die Patientinnen ist ein Leben auch mit Diarrhö immer noch ein lebenswertes Leben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Mayer, dann Frau Kreuzeder.

Herr Dr. Mayer: Ich habe diesbezüglich eine Rückfrage an Herrn Wörmann und Herrn Schmidt. Sie machen hier immer eine unmögliche Abwägung des Überlebensvorteils bei den gleichen Patienten im Vergleich zu den Nebenwirkungen. Aber man muss die Raten vergleichen. Wir haben hier zum Datenschnitt des Gesamtüberlebens 40 versus 50 % der Patienten, die verstorben sind, die sozusagen dieses Event erlitten haben. Das sind 10 % Unterschied. Wir haben im Interventionsarm bei Grad ¾-Nebenwirkungen fast 90 % und 40 % Grad ¾-Nebenwirkungen im Vergleichsarm. Unabhängig davon, was die Diskussion gerade bezüglich der Patientenrelevanz von bestimmten Nebenwirkungen betrifft, erleiden weit mehr Patienten, die nicht vom Überleben profitieren, auch Nebenwirkungen. Das muss man doch auch abwägen. Sie können nicht sagen, nur die Patientin, die länger lebt, kann die Nebenwirkungen tolerieren, sondern es gibt doppelt so viele Patienten, die die

Nebenwirkungen ohne Überlebensvorteil tolerieren müssen. Wie stehen Sie dazu? Sagen Sie den Patienten auch, dass die Wahrscheinlichkeit zum Überlebensvorteil, wenn eine größere Wahrscheinlichkeit da ist, dass sie vom Überleben nicht profitieren, aber trotzdem Nebenwirkungen haben?

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

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist eine berechtigte Abwägung, völlig richtig. Das wird man mit den Patienten besprechen. Aber nichtsdestotrotz bleibe ich dabei, dass der Vorteil für das Gesamtüberleben für die Patienten der Erfahrung nach wesentlich höher ist, als das Risiko von beherrschbaren Nebenwirkungen, auch wenn es numerisch höher ist, da gebe ich Ihnen recht. Die Aussage der Patienten ist nach einer ausreichenden Aufklärung nahezu immer eindeutig. Numerisch mögen Sie recht haben, aber in der Realität sieht es so aus, dass sich die Patienten für die Chance nach dem längeren Gesamtüberleben um den Preis tolerierbarer und behandelbarer Nebenwirkungen für die höhere Effektivität entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Wörmann, dann Frau Kreuzeder.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Mayer, ich glaube, das ist eine relevante Frage. Aber ich glaube, es ist in der Realität nicht ganz so. Wir wissen nicht, welche Patientin profitiert und welche nicht. Das heißt, wir reden über die Aufklärung der Patientinnen und darüber, dass sie eine Chance haben, mit dieser zusätzlichen Behandlung, vielleicht auch mit Nebenwirkungen, länger zu leben. Das ist ein großes Prinzip der Therapie in der Onkologie. Natürlich geht jede Patientin davon aus, dass sie die Statistik schlägt.

Ich glaube, wir unterscheiden zwischen dem, wie Sie es sehen, das verstehe ich schon, HTA-mäßig, und wir haben den patientenorientierten Ansatz. Herr Hartkopf hat es richtig dargestellt. Alle Patientinnen stimmen in der Regel zu und dann sehen sie individuell, ob sie damit zurechtkommen. Wir haben in den Stellungnahmen darauf abgehoben, dass die Abbrechrate höher ist in der Rate der Ribociclib oder der anderen CDK4/6-Inhibitor-Studie. Bei Ribociclib ist die Abbruchrate deutlich höher. Trotz der höheren Abbruchrate bleibt der Überlebensvorteil für die Patientinnen bestehen. Deshalb bleiben wir bei unserer patientenbezogenen Argumentation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Mayer noch einmal dazu, dann Frau Kreuzeder. Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Wörmann, Sie haben es schon halb angedeutet. Das ist tatsächlich die Frage. Sie sehen die klinische Sicht zu Beginn der Therapie, wo Sie der Patientin diese Entscheidung geben wollen oder ihr zumindest die Optionen zeigen. Wir in der Nutzenbewertung müssen alle Patienten beurteilen, auch die, die bezüglich der Nebenwirkungen nicht vom Gesamtüberleben profitieren. Ich glaube, das ist der Unterschied, dass Sie die klinische Warte des einzelnen Patienten haben, der vor Ihnen sitzt, und diese Abwägung, die ich verstehen kann, eine Wahrscheinlichkeit, die man nicht in Zahlen ausdrücken kann, trotzdem mit einer höheren, aber für den Patienten nicht greifbaren Wahrscheinlichkeit vom Überleben zu profitieren, ohne Überlebensvorteil Nebenwirkungen zu erleiden. Ich denke, wir müssen retrospektiv im Endeffekt alle Patienten, auch die, die nicht vom Überleben profitieren, berücksichtigen. Das denke ich zumindest.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mayer. – Herr Wörmann dazu, dann Frau Kreuzeder.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Mayer, das kann ich verstehen. Trotzdem glaube ich, dass wir eine Verhältnismäßigkeit der Vergleichsparameter haben müssen. Ich gehe einmal in die Geschichte Ihrer Nutzenbewertung zurück. Bei Cabazitaxel gab es eine erhöhte Mortalität aufgrund febriler Neutropenien mit tödlichen infektiösen Komplikationen. Das hat damals zu einer Abwertung um eine Stufe von „beträchtlich“ auf „gering“ geführt. Das ist nicht dasselbe, das wir hier bei einer Neutropenie mit einem Laborwert haben, den die Patientin nicht fühlt und der die Lebensqualität nicht beeinträchtigt. So sind die Daten der Studie zu sehen. Ich glaube, die Lebensqualität ist für uns relevant. Wenn die Daten dramatisch schlecht wären – wir haben es bei Ramucirumab diskutiert – kann man diskutieren, ob die Saldierung so geht. Hier reden wir über Laborwertveränderungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Kreuzeder.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Vielen Dank. – Hier sind viele Aspekte diskutiert worden. Ich würde gern einige Gedanken dazu teilen wollen. Das erste war das Thema gastrointestinale Nebenwirkungen. Hier möchte ich klarstellen, dass Grad ¾ erhöht war, aber nur 3 % der Patienten haben überhaupt abgebrochen. Das heißt, die überwiegende Mehrheit, 97 % der Patienten, musste wegen der gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht abbrechen und konnte die Therapie fortführen. Natürlich, das wurde gesagt, sind die Abbrüche im Effekt auf das Überleben eingeflossen. Das heißt, obwohl nicht alle Patienten die Therapie bis zum Ende führen können, sehen wir einen Überlebensvorteil. Für die wenigen Patienten, die die Therapie nicht tolerieren – die gibt es –, besteht immer noch die Möglichkeit, im Anschluss auf eine andere Therapie zu wechseln. Auch das wurde angesprochen.

Herr Hartkopf hat eingeordnet, dass die Nebenwirkungen in der Regel am Anfang der Therapie auftreten, das heißt, vor allem in den ersten drei Monaten. In dieser Zeit findet die Dosisfindung für die Patientin statt, und sie kann auf ihre individuell verträgliche Dosis eingestellt werden.

Zum Thema der Laborwerte Grad ¾: Die sind gemäß der CTCAE-Kriterien eingeordnet. Hierbei handelt es sich um Schwellenwerte. Wenn bestimmte Schwellenwerte unterschritten werden, wird das als Grad 3 oder 4 angegeben. Das heißt aber nicht, dass die Patientin das spürt. Das wurde von den verschiedenen Experten mehrfach gesagt. – Insofern können wir zusammenfassen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten die Therapie zu Ende führen kann und auch ein Gesamtüberlebensvorteil für die Patienten gezeigt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kreuzeder. – Jetzt habe ich Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Herr Wörmann hat es gerade angesprochen. Wir würden gern die Einschätzung der anderen Experten zur Frage der Lebensqualität wissen. Wie schätzen Sie das aus Ihrer klinischen Perspektive ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Ich bitte Herrn Schmidt, Herrn Tesch und Herrn Hartkopf.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist eine entscheidende Frage. Das fortgeschrittene Mammakarzinom ist eine chronische Erkrankung. Da ist nicht nur der Zeitgewinn, sondern

auch die Lebensqualität von essenzieller Bedeutung für die Patientinnen. Man hätte es immer lieber, wenn die Lebensqualität unter Therapien nachhaltig gesteigert wäre. Das ist in diesem Beispiel – und das kommt bei nahezu allen wirksamen Therapien heraus – nicht der Fall. Aber aus klinischer Praxis ist es ein Vorteil, wenn die Lebensqualität gegenüber dem rein endokrinen Vergleichsarm erhalten bleibt. Ich denke, dass es für die Patientin durchaus positiv zu sehen ist, plakativ gesehen, dass sie eine effektivere Therapie hat und trotzdem ihre Lebensqualität nicht negativ beeinflusst wird. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich glaube, das ist sehr gut zusammengefasst. Lebensqualität setzt sich aus verschiedenen Parametern zusammen, unter anderem der Tumorsymptomatik, tumorbedingten Symptomatik und therapiebedingten Symptomatik. Deshalb finde ich es beachtlich, dass eine deutlich effektivere Therapie als die Monotherapie, nämlich die Kombination, keine Verschlechterung der Lebensqualität hat. Ich erwarte dabei nicht unbedingt die Verbesserung. Natürlich haben wir Nebenwirkungen von zwei Medikamenten gegenüber einem Medikament, und die nimmt auch zu. Das haben wir belegt. Aber dass die Lebensqualität unter dem Strich gleichgeblieben ist, zeigt, dass diese Patientinnen von der besseren Effektivität bei gleicher Lebensqualität profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Prof. Hartkopf, dasselbe noch einmal?

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Ich finde, die Lebensqualität ist tatsächlich einer der zentralen Punkte, weil die Aufwiegung Nutzen gegen Nebenwirkungen meiner Ansicht nach nur durch die Lebensqualität gelingt. Wir reden die ganze Zeit davon: Laborwerte sind nicht spürbar, Diarrhöen kann man mit Medikamenten behandeln, und man kann Laborwerte gut kontrollieren. Aber letzten Endes ist das, was zählt, wie die Patientin diese Therapie in ihrer Lebensqualität erlebt. Jetzt haben wir leider das Problem, dass das etwas sehr Subjektives ist. Das heißt, es ist schwierig, das im Rahmen von Studien zu erfassen. Ich kann hier nur aus meiner klinischen Erfahrung berichten. Es ist wirklich so, dass diese Therapie von den Patienten gut vertragen wird. Wir haben seit einigen Jahren die CDK4/6-Inhibitoren. Sie gehören, wie mehrfach gesagt, zur Standardtherapie. Die Patienten vertragen diese Behandlung gut.

Der wesentliche Punkt ist, dass die Patientin selbst entscheiden muss, was habe ich unter dieser Therapie an Nebenwirkungen? Wie ist meine Lebensqualität unter dieser Behandlung? Ist mir diese Behandlung – es ist schon angeklungen, ob die individuelle Patientin tatsächlich zu denen gehört, die durch diese Therapie länger leben –, ist mir die Lebensqualität oder das, was ich gerade verspüre, den potenziellen Nutzen wert? Das muss die Patientin entscheiden. Das können wir nicht anhand von formalen statistischen Kriterien und auch nicht, indem wir AEs aufzählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller, Frau Wieseler, Frau Kreuzeder. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei Punkte. Das eine ist ein kleiner Hinweis zu der Frage der Teilpopulationen, die vorhin diskutiert wurde, weil das IQWiG etwas kritisiert wurde. Das IQWiG hat für die kleinere Teilpopulation B 1 der MONALEESA-3-Studie beim

Gesamtüberleben nach Sichtung der Daten die Ergebnisse der Gesamtpopulation bei der Abwägung berücksichtigt, weil sie eine Konsistenz der Effektrichtung gesehen haben und die Lage der Punktschätzer fast identisch ist – wie auch in der Erstbewertung. Das nur als Hinweis. Das IQWiG hat sich sehr wohl die Daten angesehen und ist zu diesem Schluss gekommen.

Ich habe noch eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben alle darauf abgehoben, dass es schwierig sei, das bei der Lebensqualität zu zeigen und dass es zumindest durch die Safety-Ereignisse keine Nachteile gebe. Nun haben wir in den beiden größeren Studien bzw. Populationen in einzelnen Lebensqualitätsparametern tatsächlich Vorteile. Wir haben in der MONALEESA-2-Studie einen Vorteil in der Lebensqualität bei der Zukunftsperspektive, der bei einer Hazard Ratio von 0,63 recht deutlich ist. Wir haben in der MONALEESA-3-Studie für die Fulvestrant-Kombi einen Vorteil in der Lebensqualität bei der emotionalen Funktion. Dazu habe ich eine Frage: Das IQWiG sieht hier den Vorteil nur für Patienten über 65 Jahre, weil dort eine Interaktion auffiel. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: Wenn man sich diese Teilpopulation ansieht, fiel mir auf, dass die Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, entsprechend der Randomisation zwei zu eins ungefähr gleichmäßig zwischen Ribociclib und Fulvestrant versus Fulvestrant verteilt waren – 41 versus 23 Patienten –, in der Population über 65 Jahre aber weit mehr in der Ribociclib-Gruppe waren, nämlich 59 Patienten, und in der Fulvestrant-Gruppe nur 16 Patienten. Das sind die, in denen das IQWiG diesen Riesenvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,19 sieht. Könnten Sie dazu etwas sagen? Ist das eine Imbalance, eine zufällige Imbalance? Ist es randomisiert? Wie schätzen Sie die Verwertbarkeit dieser Subgruppenauswertung vor diesem Hintergrund ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ich würde das machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kreuzeder, Sie stehen ohnehin auf der Rednerliste, dann können Sie das noch anbringen, was Sie eben sagen wollten. Bitte schön, Frau Kreuzeder.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Danke schön. – Bei der Beurteilung der Effekte der emotionalen Funktion in der kleinen Teilpopulation B 1, die die Zweitlinienpopulation ist, die nur 20 % der Studienpatienten überhaupt ausmachen – – Das müssen wir im Hinterkopf behalten. Da müssen wir beachten, dass es keine Stratifizierung auf das Merkmal Alter gab. Es fand auch keine Stratifizierung auf die Einteilung A 1 versus B 1 statt, wie sie vom G-BA gesehen werden möchte. In der Studie war eine andere Einteilung präspezifiziert. Insofern ist es richtig, was Frau Müller sagt. Wir sehen hier eine Imbalance in der Altersaufteilung in dieser Teilpopulation, die daher rührt und die einen Hinweis darauf gibt, dass man wahrscheinlich aufgrund des multiplen Testens und aufgrund der fehlenden Stratifizierung einen falsch-positiven Effekt sieht. Was das aus meiner Sicht unterstützt, ist, wenn man sich die Gesamtpopulation anschaut, was hier als valides Merkmal diskutiert wurde. Die Gesamtpopulation hat auch einen signifikanten Vorteil bei der emotionalen Funktion. Bei der gesamten Studienpopulation haben wir keine Effektmodifikation auf das Alter. Generell ist diese Effektmodifikation ein singulärer Effekt.

Darf ich noch einen Rahmen setzen? Das wurde kurz angesprochen. Wir haben tatsächlich Vorteile bei der MONALEESA-2 in der Zukunftsperspektive und in der emotionalen Funktion in der MONALEESA-3. Ich denke, gerade in der palliativen Therapiesituation ist es sehr

wichtig, dass Patienten sowohl positiv in die Zukunft schauen als auch in ihrer emotionalen Befindlichkeit stabil sind und sich hier sogar verbessern. Gerade, wenn man diese spezielle Situation der Patienten betrachtet, sind es sehr wichtige Effekte auf die Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kreuzeder. – Frau Müller, ist Ihre Frage im ersten Teil beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, die ist beantwortet. Ich habe das so verstanden, dass sich in der Gesamtpopulation, die der pU heranzieht, für alle Endpunkte in der emotionalen Funktion auch ein Vorteil gezeigt hat, aber ohne diese Effektmodifikation des Alters, die das IQWiG in der kleinen B 1 Teilpopulation gefunden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig. So habe ich das auch verstanden.

Frau Dr. Müller: Dass das vermutlich eine zufällige Imbalance ist, habe ich mitgenommen. Keine Einteilung auf die Gruppen und die Therapiearme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern noch einmal die Lebensqualität adressieren und muss, fürchte ich, etwas Wasser in den Wein gießen. Hier wurde wiederholt diskutiert, dass die Daten zeigen, dass es keinen Unterschied in der Lebensqualität gibt. Das wird im Zusammenhang mit der hohen Rate an schweren unerwünschten Ereignissen interpretiert. Diese Studie ist nicht darauf angelegt, die Gleichwertigkeit in der Lebensqualität zu zeigen. Da müssten wir anders herangehen und einen Äquivalenzrahmen definieren, sodass wir mit einem bestimmten Ergebnis sicher sein können, dass wir hier gezeigt haben, dass sich die Lebensqualität nicht unterscheidet. Das haben wir nicht. Wir sehen in der Mehrzahl der einzelnen Items der Lebensqualitätsuntersuchung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Wenn wir auf die Konfidenzintervalle der Effekte schauen, dann sind das durchaus Bereiche, die sowohl einen Vorteil als auch einen Nachteil abbilden könnten. Diese Daten sind nicht geeignet, nachzuweisen, dass sich die Lebensqualität zwischen den Gruppen nicht unterscheidet. – Das noch einmal zur Einordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Gibt es dazu Replik, Anmerkungen? – Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Dazu würde ich gern etwas sagen. Dieses Argument, dass die Studie nicht dazu geeignet ist, Unterschiede in der Lebensqualität nachzuweisen bzw. einen Nichtunterschied zu zeigen, trifft leider auch auf die Teilpopulationen A 1 und B 1 zu. Ich kann auch nicht sagen, dass dieser Effekt nicht vorhanden ist, nur weil es keinen signifikanten Effekt in der Population B 1 gibt. Ich habe manchmal das Gefühl, wo es gerade notwendig ist, darf man statistisch so arbeiten, dass man einen nichtsignifikanten Effekt als Nachweis eines nichtvorhandenen Nutzens heranzieht, und an einer anderen Stelle wird bei einem nichtsignifikanten Effekt argumentiert, dass das nicht belegt, dass kein Unterschied vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Das ist, glaube ich, ein Missverständnis. Wenn wir einen nichtsignifikanten Effekt sehen, dann sagen wir, ein Zusatznutzen ist nicht nachgewiesen. Wir sagen nicht, es gibt einen Nachweis, dass es keinen Zusatznutzen gibt. Da achten wir in der Tat genau auf die Formulierung. Ich hoffe, das wird aus den Berichten klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Weitere Wortmeldungen? Fragen? – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den pU. Zum vorliegenden Datenschnitt stehen die finalen Auswertungen zum Gesamtüberleben noch aus. Die sind nach 351 bzw. 400 Ereignissen geplant. Können Sie uns einen Zwischenstand geben, wie viele Ereignisse eingetreten sind und wann eventuell mit den finalen Analysen gerechnet werden kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer macht das für den pU? – Frau Kreuzeder.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Bei der MONALEESA-3-Studie schauen wir tatsächlich auf die finalen Daten, das ist richtig. Das war eine geplante Interimsanalyse. Aber in dieser Interimsanalyse wurde der Schwellenwert für den Nachweis eines Überlebenszeitvorteils für die Patientinnen gezeigt. Der Schwellenwert wurde erreicht. Insofern haben wir hier tatsächlich die finalen Daten und werden keine weitere Auswertung mehr bekommen.

In der MONALEESA-2-Studie haben wir den Interimsschnitt von 300 Ereignissen beim Überleben. Damit haben wir rund 80 % der Patientinnen abgebildet. Das ist also auch schon ein recht reifer Schnitt. Es wird aber noch einen weiteren geben, den bei 400 Events. Den erwarten wir Anfang nächsten Jahres.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, okay?

Herr Dr. Marx: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Bevor ich meine Frage stelle, kurz zur MONALEESA-2-Studie: Da haben wir 300 von 400 geplanten Events. Die ist auch nicht abgebrochen worden. Das sind 75 % nicht 80. Oder habe ich mich verrechnet? Drei Viertel würde ich sagen.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ja, genau. Die Analyse hat bei 303 Patientinnen stattgefunden.

Frau Dr. Müller: Danke schön. Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Ich weiß nicht, ob Sie das beantworten können oder wollen. Wir haben für das Anwendungsgebiet A 1 sowohl die Kombination von Ribociclib mit Letrozol als auch die Kombination mit Fulvestrant bewertet. Wie sehen Sie den Stellenwert in der Versorgung? Gibt es irgendwelche Kriterien? Gibt es eine Kombination, die bevorzugt wird? Gibt es Kriterien, welche Kombination wann bevorzugt eingesetzt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den Fachexperten? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Grundsätzlich ist es so, dass wir uns daran orientieren, was die Patientin vorher hatte. Die meisten Patienten kommen aus der adjuvanten Therapie und werden in den meisten Fällen mit einem Aromatasehemmer behandelt worden sein. Ohne dass klar geregelt ist, wie groß dieses Zeitintervall ist, schaut man sich an, wie lange die Patientin unter der Therapie mit einem Aromatasehemmer war, um zu entscheiden ob man in der metastasierten Erstlinie noch einmal einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant nimmt und das Ganze letztendlich mit den CDK4/6-Inhibitoren mit dem Beispiel Ribociclib kombiniert. Das ist eine Entscheidung, die wir a) von der Dauer der Vortherapie abhängig machen, wie schnell die Metastase aufgetreten ist, und b) wie die Patientin die Therapie vertragen hat. Hat sie unter dem Aromatasehemmer sehr häufig Arthralgien berichtet, was nicht selten ist, dann würde ich pragmatisch eher Ribociclib mit Fulvestrant kombinieren, was deutlich weniger Arthralgien macht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Sehen die anderen das genauso oder möchte jemand ergänzen? – Herr Tesch, Herr Wörmann, Herr Hartkopf?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist alles gesagt. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben mit den Stellungnahmen die präspezifizierten Auswertungen für zwei Fragebögen, den EQ-5D und den BPI, vorgelegt. Da ist meine Frage bezüglich der MMRM-Auswertungen: Wie viele Patienten sind in diese Auswertungen eingegangen? Das geht für uns aus den Unterlagen nicht hervor. Das ist die erste Frage dazu.

Die zweite Frage ist: Auf welchen Zeitraum bzw. auf welchen Zeitpunkt bezieht sich diese Auswertung? Wenn Sie ein MMRM-Modell rechnen, können Sie entweder den gesamten Studienzeitraum abbilden oder Sie beziehen diese Berechnung auf einen Zeitpunkt, zum Beispiel End of Treatment. Für uns geht aus den Unterlagen nicht hervor, wie Sie diese Analyse gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Quiering, bitte.

Frau Dr. Quiering (Novartis): Ich würde gern zu den MMRM-Modellen kommentieren. Ich kann ad hoc nicht sagen, ob alle Patienten eingegangen sind oder ob welche am Anfang nicht berücksichtigt worden sind, weil das in dem, was ich gerade vor Augen habe nicht steht. Aber das Modell ist grundsätzlich so angesetzt worden, dass alle Visiten von allen Patienten berücksichtigt worden sind, und zwar mit der Zeit, quantitativ, also die Zeit in Tagen. Dann ist das chronologisch bis zu dem Zeitpunkt durchgelaufen, an dem noch mindestens 50 Patienten pro Visite in der Analyse gewesen sind. – Sollten Sie die Zahlen ausdrücklich haben wollen, kann ich parallel gern schauen, sonst würden wir das nachreichen.

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

Frau Dr. Wieseler: Ja, das ist etwas, das wir benötigen. Wie viele Patienten sind genau in die Auswertung eingegangen? Mir ist immer noch nicht klar, wenn Sie sagen, Sie haben die Analyse so lange laufen lassen, bis 50 Patienten noch drin waren – – Ist der Effektschätzer, den Sie in Ihren Unterlagen zeigen, der Effektschätzer zu diesem Zeitpunkt, oder ist es ein

Effektschätzer, der den mittleren Gruppenunterschied über diese Phase abbildet? Auch dazu würden wir detaillierte Informationen benötigen, wie das, was Sie da abbilden, genau gerechnet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Quiering (Novartis): Es gibt in den Analysemodellen in den Ergebnissen mehrere Effektschätzer, die unterschiedliche Aspekte dazu nennen, unter anderem einen, der den Effekt über die Zeit insgesamt zeigt. Aber wir können gerne eine detaillierte Beschreibung dazu nachreichen. Das macht wahrscheinlich mehr Sinn.

Frau Dr. Wieseler: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. Weitere Fragen? Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten Stunde herauszuarbeiten. Wer macht das? Wieder Herr Dr. Stemmer, der die Einführung gemacht hat oder macht das jemand anderes? – Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort. Bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Vielen Dank. – Ich danke Ihnen allen für Ihr Interesse, Ihre Fragen und die kritische Diskussion unserer Argumentation. Wir haben heute erneut die Nachteile bei Nebenwirkungen diskutiert. Dabei danke ich vor allen den klinischen Experten für die Einschätzungen aus der Praxis. Die Nebenwirkungen sind zweifelsohne therapierelevant, allerdings selten für die Patientinnen spürbar und meistens sehr gut zu kontrollieren. Deshalb sehen wir eine Herabstufung des Zusatznutzens als nicht belegt, in keinster Weise als angemessen – schon deshalb nicht, weil es unterstellen würde, dass die Nebenwirkungen den deutlichen Überlebensvorteil aufwiegen würden.

Der beträchtliche Zusatznutzen wird außerdem gestützt durch teils erhebliche Verbesserungen beim progressionsfreien Überleben, bei der Zeit bis zur Chemotherapie, auch bei der Lebensqualität. Bei der Gesamtbetrachtung bitten wir außerdem zu berücksichtigen, dass Ribociclib diesen signifikanten Überlebensvorteil in gleich drei unabhängigen Studien gezeigt hat, von denen zwei Gegenstand des Verfahrens sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die sich an der Frage- und Antwortrunde beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Abwägung einfließen lassen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren. Für die Externen noch einen schönen Tag. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-120-Ribociclib

Stand: August 2018

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

Ribociclib **zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen, fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet* Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung: • für das HER2/neu-positive Mammakarzinom
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	• Operative Resektion • Strahlentherapie • Ovariektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen.	Beschlüsse über die Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V: • Ribociclib: Beschluss vom 16. März 2018 • Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017 • Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche.*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib L01XE42 Kisqali®	Geplantes neues Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant zur Behandlung von Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone- Releasing Hormone) kombiniert werden.“
Antiestrogene:	
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex®	• Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. • Metastasierendes Mammakarzinom.
Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	Faslodex® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: • die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder • mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. -in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Aromatase-Inhibitoren (nicht-steroidal):	
Anastrozol L02BG03 Arimidex®	Arimidex® ist angezeigt für die: • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol L02BG04 Femara®	• Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vor-heriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • 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. • 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.
Aromatase-Inhibitoren (steroidal):	
Exemestan L02BG06 Aromasin®	• adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. • 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.
Gestagene:	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat®	Megestat® ist angezeigt: • zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rekurrente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Medroxyproges-teronacetat L02AB02 MPA Hexal®	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: • metastasierendes Mammakarzinom • […].
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:	
Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn®	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
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: • in Kombination mit einem Aromatasehemmer • in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
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: […] • Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie • Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.
Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac®	Capecitabin medac wird angewendet: • 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. • 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.
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	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].
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: • Mammakarzinom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Liposomales Doxorubicin L01DB01 Caelyx®	Caelyx® ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Epirubicin L01DB03 Riboepi®	• Mammakarzinom
Eribulin L01XX41 Halaven®	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.
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, therapierefraktären 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Mitomycin L01DC03 Urocin®	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie 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.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: • rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®	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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 2
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 5
3.2 Cochrane Reviews 9
3.3 Systematische Reviews 12
3.4 Leitlinien 28
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 59
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 62
Referenzen 64
Anhang 67

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AI	aromatase inhibitors
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDK	cyclin-dependent kinase
CR	complete response CR
DAHTA	DAHTA Datenbank
ER	Estrogene rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LEE	Ribociclib
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PAL	Palbociclib
PgR	progesterone receptor
PFS	Progression free survival
PR	Partial response

RR	Relatives Risiko
SERD	Selective estrogen receptor degrader
SERM	Selective estrogen receptor modulators
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to treatment failure
TTP	Time to progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs

Hinweis

Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden AWG keine Indikation für eine Chemotherapie besteht (siehe Leitlinien). Daher werden SR und CR, in denen verschiedene Chemotherapie-Regimen (z.B. Monochemotherapie vs. Monochemotherapie; Monochemotherapie vs. Kombinationschemotherapie; Kombination aus Chemotherapie plus zielgerichtete Therapie vs. Chemotherapie) bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs verglichen werden, nicht in der vorliegenden Evidenzsynpose abgebildet.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Brustkrebs* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.04.2018 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, 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 2943 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 22 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2017 [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 – Palbociclib, vom 18. Mai 2017

Vgl. auch IQWiG, 2017 [8,10].

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 09. November 2016):

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) -negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH =Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<u>a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:</u>

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

<u>a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:</u>

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

<u>b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u>

- Tamoxifen oder
- Anastrozol oder
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung, oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung, oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung, oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

<u>b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:</u>

Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Ausmaß des Zusatznutzens

Für a1, a2, b1, b2:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

IQWiG, 2016 [9].

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau. Abschlussbericht; Auftrag A10-03. IQWiG-Berichte 437

Fazit

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Erstlinientherapie

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.

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen sind alle 3 Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol zugelassen.

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.

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.

Drittlinientherapie

Für die Drittlinientherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem Aromatasehemmer.

G-BA, 2016 [7].

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

Siehe auch IQWiG, 2014 [11].

Fazit

1.4.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie)

Die Entscheidung über die Notwendigkeit und Art einer adjuvanten Therapie berücksichtigt die Tumorgröße, 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.

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.

1.4.5 Primär systemische/neoadjuvante Therapie

Zur Therapieauswahl der primär systemischen Therapie sind die gleichen klinischen und pathomorphologischen Befunde zu erheben (klinische Tumor-größe 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.

1.4.6.2 Lokal fortgeschrittener Brustkrebs

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.

1.6.1.1 Therapie des Lokalrezidivs

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.

1.6.1.2 Therapie bei metastasierten Erkrankungen

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.

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.

G-BA, 2010 [6]

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010

Fazit

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“

3.2 Cochrane Reviews

Lee C et al., 2017 [12].

Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer.

Fragestellung

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.

Methodik

Population:

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).

Intervention:

Fulvestrant with or without other standard anticancer treatments (e.g. endocrine therapy or chemotherapy, or both).

Komparator:

- any standard endocrine agents (tamoxifen and aromatase inhibitors) not containing fulvestrant
- any other anticancer treatment (e.g. chemotherapy).

Endpunkte:

- PFS, TTP, TTF, OS; Quality of life, Tolerability
- Clinical benefit rate: defined as the proportion of women with an objective response or a best overall tumour assessment of stable disease

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche am 7.7.2015
- CENTRAL (via the Cochrane Library, Issue 6, 2015
- MEDLINE and EMBASE from 2008 to 7 July 2015
- WHO ICTRP for all prospectively registered and ongoing trials
- major conference proceedings (ASCO and San Antonio Breast Cancer Symposium) and practice guidelines from major oncology groups (ASCO, ESMO, NCCN and Cancer Care Ontario).
- Handsearch in reference lists from relevant studies

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool, Assessment of heterogeneity by using Chi^2 test and I^2 statistic
- Assessment of quality of evidence by GRADE approach ('Summary of findings' tables)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=9 (n=4514)

Charakteristika der Population /der Studien:

- All participants postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer
- 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.
- Five studies enrolled women who had received prior endocrine treatment for metastatic disease (EFECT; Howell, Fulvestrant vs Anastrozole 2002; Osborne 2002; SoFEA; Xu 2011) → second-line endocrine or more.
- 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

Qualität der Studien:

- 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

Studienergebnisse (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^2=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 to1.02 (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:

- 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, 5 studies)

Quality of life:

- 4 studies reported quality of life (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.
- 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.

Toxicity: Assessment of 3 most common toxicities vasomotor, arthralgia + gynaecological toxicities (*nicht nach first- und secondline treatment differenziert*):

- Although there was some variation between the individual trials in the 3 examined toxicities, overall summary statistics were not significantly different between fulvestrant and the comparator drugs.
  - vasomotor toxicity: RR 1.02 (95% CI 0.89, 1.18); 8 trials, 3544 women; I^2=55%, high-quality evidence,
  - arthralgia: RR 0.96 (95%CI 0.86, 1.09); 7 trials, 3244 women; I^2=59%; high-quality evidence
  - Gynaecological toxicity (urinary tract infection, vulvovaginal dryness, vaginal haemorrhage, vaginitis, and pelvic pain: RR 1.22 (95% CI 0.94, 1.57); 2848 women; I^2= 66%; high-quality evidence

Anmerkung/Fazit der Autoren

As evidenced from our pooled data from 4514 women, 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).

Kommentare zum Review

HER2 Status der eingeschlossenen Studien unklar

3.3 Systematische Reviews

Beith J et al., 2016 [2].

Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape.

Fragestellung

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

Methodik

Population: women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer

Intervention/ Komperator (exclusion of adjuvant therapy):

- aromatase inhibitors (AIs), letrozole, anastrozole and exemestane;
- selective estrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, raloxifene, toremifene
- selective estrogen receptor degrader (SERD) fulvestrant;
- mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)- inhibitors everolimus, temsirolimus and ridaforolimus;
- VEGF inhibitors bevacizumab, cediranib and enzastaurin;
- Pi3K inhibitors buparlisib and pictilisib;
- cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor palbociclib;
- IGFR inhibitors ganitumab, figitumumab, dalotuzumab and AS1402;
- androgen antagonist abiraterone acetate;
- EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) gefitinib and lapatinib (also an HER2 TKI);
- GnRH agonist goserelin;
- HDAC inhibitor entinostat;
- and the SRC TKI dasatinib.

Endpunkt:

- PFS; OS, clinical benefit rate, AEs on grade 3 or 4 events

Recherche/Suchzeitraum:

- 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

Qualitätsbewertung der Studien:

- using the MERGE criteria for evaluating the quality of studies and assessing the effect of interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 32 Studien (n=10.405 Patienten)

Charakteristika der Population:

- 555 (5%) had HER2 positive metastatic breast cancer.
- Interventions: addition of a trial agent to standard treatment (n=24), optimization strategies (n=8)
- 12 Studien=Firstline; 5 Studien= First- oder Seconline; 9 Studien= Secondline und später; 6 Studien ohne nähere Informationen
- 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

Qualität der Studien:

- 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

Studienergebnisse (**Anhang 1**: Charakteristik und Studienergebnisse auf Einzelstudienbasis)

- 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.

- 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.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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.

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.

Kommentare zum Review

- Heterogenes Patientenkollektiv, insbesondere hinsichtlich Therapielinie, keine separate Auswertung nach Therapielinie.
- Nicht alle im Review adressierten Wirkstoffe haben eine Zulassung im AWG
- Funding and Conflict of Interests reported
- Risk of bias –Bewertung nur als Zusammenfassung dargestellt, Verknüpfung der Ergebnisse der Einzelstudien mit dem individuellen Verzerrungsrisiko nicht mgl.

Lin WZ et al., 2017 [14].

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

Fragestellung

To evaluate the efficacy and toxicity of adding targeted agents to fulvestrant (combination therapy) compared with fulvestrant alone in metastatic breast cancer patients progressed on previous endocrine treatment.

Methodik

Population: metastatic breast cancer patients progressed on previous endocrine treatment

Intervention: targeted therapy plus fulvestrant

Komparator: fulvestrant plus placebo

Endpunkt:

- partial response (PR), complete response (CR), and stable disease (SD), PFS,
- toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials: between 2000- June 2016

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=8

Charakteristika der Studien/Population:

Table 2 Characteristics of studies in the meta-analysis

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	Pictilisib	PI3K-mTOR	–	100	AIs

Nur Palbociclib im AWG zugelassen → 1 Studie: Cristofanilli (PALOMA-3)

Qualität der Studien: The quality was high in all studies (Jadad score >=3).

Studienergebnisse:

Results of PALOMA-3 (Palbociclib + Fulvestrant vs Fulvestrant)

- PFS HR 0.46 [95%CI 0.36; 0.59]
- ORR: RR 2.21 [95% CI 1.30; 3.75]
- Disease control rate: RR 1.68 [95% CI 1,38; 2.05]
- Grade 3 or higher toxicity: RR 3.84 [95% CI 2.77; 5.33]

Fazit der Autoren

Adding targeted agents with fulvestrant showed ORR and PFS benefit in patients with advanced breast cancer compared with fulvestrant alone.

Kommentare zum Review

- Nur 1 der untersuchten Medikamente im AWG zugelassen und relevant
- Patientenrelevanz der Wirksamkeits-EP unklar

Ramos-Esquivel A et al., 2018 [19].

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of the CDK 4/6 inhibitors used in combination with an AI as first-line treatment for metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer patients

Methodik

Population: metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer

Intervention: CDK 4/6 inhibitors plus AI as first-line treatment

Komparator: AI as first-line treatment

Endpunkte:

- PFS, ORR, clinical benefit (CR, PR)
- Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- In MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Central Register of Controlled Trials) from October 2007 to October 2017
- Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, San Antonio Breast Cancer Annual Symposium, and the European Society of Medical Oncology Annual Meeting were also queried from 2012 to 2017 for relevant abstracts

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool: Risk of bias was categorized as ‘low risk’, ‘high risk’, or as ‘unclear risk

No funding source had any role in study design, data analysis, or writing of this manuscript.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=3

- Nur 1 Studie mit im AWG zugelassenen Medikament: PALOMA-2 (Ergebnisdarstellung auf diese Studie beschränkt)

Charakteristika der Population: PALOMA-2

- Postmenopausal women with locoregionally recurrent or metastatic disease
- No prior systemic anti-cancer therapy for advanced ER+ disease

Qualität der Studien:

- All included trials were double blind with low risk of selection, performance, attrition, detection, and reporting bias.

Studienergebnisse:

Results of PALOMA-2 (Palbociclib + Letrozole vs Letrozole)

- PFS HR 0,58 (95% CI 0,46; 0,73)
- ORR: RR 1,55 (95% CI 1,07; 2,24)
- Clinical benefit rate: RR 2,2 (95% CI 1,43; 3,45)
- Treatment related side effects (grade 3-4): RR 9,68 (95% CI 6,65; 14,09)

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of CDK 4/6 inhibitors (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) to an AI (anastrozole or letrozole) significantly improved PFS, ORR and CBR when compared with a nonsteroidal AI used alone, with an acceptable safety profile, similarly in three major randomized phase III clinical trials. Therefore, CDK 4/6 inhibitors represent an important therapeutic advance that changes the paradigm of first-line treatment for metastatic HR-positive and HER2- negative breast cancer.

Kommentare zum Review

- Nur 1 der im Review untersuchten Medikamente im AWG zugelassen (Palbociclib), Ergebnisdarstellung auf Palbociclib-Studie PALOMA-2 beschränkt
- Patientenrelevanz der Wirksamkeits-EP unklar

Zhang J et al. 2017 [22]

Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis

Fragestellung

We performed a network meta-analysis for a comprehensive analysis of 6 first-line endocrine monotherapies (letrozole, anastrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant 250 and 500mg) for HR+ HER2- in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC)

Methodik

Population:

HR+ (ER+ and/or PgR+) postmenopausal women with metastatic or LABC who

- had no endocrine or cytotoxic chemotherapy for advanced disease, or
- had received no adjuvant endocrine therapy within 12 months before entry into the trials.

Intervention: anastrozole, letrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant 250 and 500mg, for first-line monotherapy

Komparator: k. A.

Endpunkte: ORR, TTP, PFS, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed through May 2015
- reference lists of retrieved articles and websites of ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium, and ClinicalTrials.gov were checked for further studies.

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration Risk of Bias tool

Statistische Methoden:

1. pair-wise meta-analysis to synthesize studies comparing the same pair of treatments.
2. Bayesian network meta-analysis to synthesize direct and indirect treatment comparisons to assess the treatment effect between all interventions and rank the treatments graphically
   - Analysis based on noninformative priors for effect sizes and precision involved Markov chain Monte Carlo method with 10,000 initial iterations to burn in and the next 55,000 iterations for estimations.
   - fixed effects model
   - Checking the assumption of consistency by the Bucher method to determine whether it was similar enough to combine the direct and indirect evidence
   - sensitivity analysis repeating the main computations with a random-effects model.
   - Deviance information criteria (DIC) was used to compare the fit of the fixed-effects and random-effects models

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=8

Charakteristika der Studien

Characteristics of included studies.

Study	Comparison	Design	No. of patients randomized	Median age, years (range)	WHO performance status, (%) (0/1/2)	HR+ unknown (%)	HER2− (%)	Bone metastases (%)	Visceral disease (%)
Bonneterre et al, 2000[28]	Anastrozole (1 mg/d) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Randomized, double-blind, multicenter study	668	67 (34–92)	100 (0–2)	55	NR	47	34
Nabholtz et al, 2000[29]	Anastrozole (1 mg/d) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Randomized, double-blind, multicenter study	353	67 (30–92)	100 (0–2)	11	NR	59	48
Howell et al, 2004[42]	Fulvestrant (250 mg/mo) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study	587	67 (43–93)	100 (0–2)	19	NR	30	NR
Mouridsen et al, 2001[33]	Letrozole (2.5 mg/d) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Phase III, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study	907	65 (31–96)	57 (90–100)/35 (70–80)/8 (50–60) (Karnofsky)	34	NR	30	44
Paridaens et al, 2008[49]	Exemestane (25 mg/d) vs. Tamoxifen (20 mg/d)	Phase II/III, randomized, multicenter, open-label study	371	63 (37–87)	44/44/12	7	NR	35	47
Robertson et al, 2012[51]	Fulvestrant (HD) (500 mg/mo plus 500 mg on day14 of month 1) vs. Anastrozole (1 mg/d)	Phase II, randomized, multicenter, open-label study	205	66 (40–89)	100 (0–2)	0	48	8	56
Llombart-Cussac et al, 2012[50]	Exemestane (25 mg/d) vs. Anastrozole (1 mg/d)	Phase II, randomized, open-label, cross-over study	103	72 (45–94)	44/26/19	2	NR	NR	52
Iwata et al, 2013[52]	Exemestane (25 mg/d) vs Anastrozole (1 mg/d)	Phase III, randomized, double-blind study	298	64 (44–95)	82/18	NR	NR	27	49

HD = high dose, HER− = human epidermal growth factor receptor-2-negative, HR+ = hormone receptor-positive, NR = not reported, WHO = World Health Organization.

Qualität der Studien:

- methodological quality of 5 double-blind studies was high and that of 3 other open-label studies was moderate.
- All studies were considered to have no selective reporting bias or other bias, but most did not report the techniques for concealment.

Ergebnisse:

Direct pairwise metaanalyses

Meta-analysis of direct comparisons for efficacy of objective response rate (ORR) and time to progression or progression-free survival (TTP/PFS)

Comparisons	ORR				TTP/PFS			
	OR	95% CI	I^2	P	HR	95% CI	I^2	P
Tamoxifen vs Anastrozole	0.92	0.70,1.22	0.0	0.438	1.19	0.82,1.71	82.9	0.016
Exemestane vs Anastrozole	1.04	0.68,1.58	36.2	0.210	1.04	0.83,1.31	0.0	0.657
Fulvestrant 250 mg vs Tamoxifen	0.90	0.64,1.27	-	-	1.18	0.98,1.44	-	-
Letrozole vs Tamoxifen	**1.71**	**1.26,2.31**	-	-	**0.70**	**0.60,0.82**	-	-
Exemestane vs Tamoxifen	**1.85**	**1.21,2.82**	-	-	0.87	0.70,1.08	-	-
Fulvestrant 500 mg vs Anastrozole	0.97	0.54,1.75	-	-	**0.66**	**0.47,0.92**	-	-

Meta-analysis of direct comparisons for safety

Comparisons	Hot flashes			Weight gain			Nausea			Bone pain		
	OR (95% CI)	I^2	P	OR (95% CI)	I^2	P	OR (95% CI)	I^2	P	OR (95% CI)	I^2	P
Tamoxifen vs Anastrozole	1.25 (0.77,2.04)	64.2	0.095	1.40 (0.56,3.49)	0.2	0.317	0.89 (0.65,1.22)	0.0	0.802	0.97 (0.52,1.83)	-	-
Exemestane vs Anastrozole	1.64 (0.91,2.98)	-	-	2.29 (0.78,6.78)	-	-	-	-	-	0.49 (0.09,2.80)	-	-

Fulvestrant 250 vs Tamoxifen	**0.66 (0.44,0.98)**	-	-	1.54 (0.45,5.33)	-	-	0.55 (0.28,1.07)	-	-	-	-	-
Letrozole vs Tamoxifen	1.19 (0.84,1.69)	-	-	-	-	-	0.90 (0.63,1.30)	-	-	1.09 (0.78,1.52)	-	-
Exemestane vs Tamoxifen	0.88 (0.58,1.35)	-	-	1.58 (0.90-2.79)	-	-	0.84 (0.50,1.43)	-	-	0.92 (0.60,1.41)	-	-
Fulvestrant 500 vs Anastrozole	0.94 (0.42,2.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Direct MA results suggested that

- letrozole was more efficacious for both ORR and TTP/PFS than tamoxifen;
- exemestane was more efficacious for ORR than tamoxifen;
- fulvestrant 500mg was more efficacious for TTP/PFS than anastrozole.
- side-effects: fulvestrant 250mg produced fewer hot flash events than tamoxifen, with no difference between other adverse event types.

Network meta-analysis

Netzwerkgeometrie:

Figure 2. Network of eligible comparisons for the network meta-analysis for efficacy. The size of the nodes is proportional to the number of randomized participants (sample size), and the width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments.

Assessment of Consistency:

- 1 closed loop of comparisons connecting anastrozole, exemestane, and tamoxifen.
- Assessment of difference between direct + indirect estimates for this loop by inconsistency factors (IFs).
- IFs were compatible with zero (ORR, IF=0.61, 95% CI -0.17 to 1.39; TTP/PFS, IF=0.18, 95% CI -0.21 to 0.58), which indicated that the loops were consistent.

Results of NMA:

Network meta-analysis comparison of the efficacy of 6 first-line endocrine monotherapies for ORR and TTP/PFS.

Anastrozole	1.47 (0.99–2.16)	1.29 (0.93–1.77)	0.85 (0.66–1.09)	0.78 (0.50–1.18)	1.02 (0.55–1.79)	
1.21 (0.97–1.48)	Letrozole	0.91 (0.57–1.38)	0.59 (0.43–0.80)	0.54 (0.34–0.85)	0.72 (0.32–1.36)	
0.96 (0.80–1.15)	0.81 (0.62–1.01)	Exemestane	0.67 (0.48–0.91)	0.61 (0.37–0.97)	0.81 (0.39–1.54)	
0.84 (0.72–0.99)	0.70 (0.60–0.81)	0.88 (0.74–1.04)	Tamoxifen	0.91 (0.64–1.28)	1.22 (0.62–2.18)	ORR
0.72 (0.56–0.93)	0.60 (0.46–0.76)	0.75 (0.57–0.97)	0.86 (0.71–1.04)	Fulvestrant 250 mg	1.38 (0.64–2.72)	
1.54 (1.09–2.11)	1.29 (0.85–1.86)	1.61 (1.08–2.25)	1.84 (1.24–2.55)	2.17 (1.35–3.11)	Fulvestrant 500 mg	
			TTP/PFS			

ORR = objective response rate, PFS = progression-free survival, TTP = time to progression. Results are represented by the odds ratio and 95% confidence interval for ORR (upper right quadrant) and by the hazard ratio and 95% confidence interval for TTP/PFS (lower left quadrant). For ORR, odds ratio > 1 favour the column-defining treatment. For TTP/PFS, hazard ratio < 1 favour the column-defining treatment.

Ranking for efficacy with fixed-effects model:

Ranking for ORR

Treatment	Mean Rank	95% CI
Letrozole	1.49	1.00 - 3.00
Exemestane	1.99	1.00 - 4.00
Anastrozole	3.56	2.00 - 5.00
Fulvestrant 500 mg	3.77	1.00 - 6.00
Tamoxifen	4.85	3.00 - 6.00
Fulvestrant 250 mg	5.35	3.00 - 6.00

Probability of treatment rankings for TTP/PFS

Treatment	Ranking					
	1	2	3	4	5	6
Anastrozole	0.000	0.050	**0.625**	0.306	0.017	0.002
Letrozole	0.119	**0.822**	0.045	0.014	0.000	0.000
Exemestane	0.002	0.021	0.310	**0.608**	0.053	0.006
Tamoxifen	0.000	0.000	0.004	0.064	**0.884**	0.048
Fulvestrant 250 mg	0.000	0.000	0.003	0.007	0.046	**0.944**
Fulvestrant 500 mg	**0.879**	0.107	0.013	0.001	0.000	0.000

Sensitivity analysis of efficacy with random-effects model revealed no significant difference among the 6 endocrine therapies, but the rank orders are consistent with the fixed effects model.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study found that fulvestrant 500mg and letrozole might be the preferred first-line endocrine monotherapy choices for HR+ HER2- postmenopausal women with ABC because of their more efficacious ORR and TTP/PFS with favorable tolerability profiles. However, direct comparisons among first-line endocrine monotherapies are still required to robustly demonstrate the possible differences among these endocrine agents, especially fulvestrant 500mg and letrozole.

Clinical choices should also depend on the specific disease situation and duration of endocrine therapy.

Kommentare zum Review

- Aussagesicherheit der Netzwerkmetaanalyseergebnisse eingeschränkt; keine Angaben zur Überprüfung der Transitivitätsannahme in der Publikation vorliegend (Prüfung der Verteilung wichtiger Effektmodifikatoren über die verschiedenen Vergleiche)

Ayyagari R. et al., 2018 [1]

Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-analysis.

Fragestellung

To quantitatively synthesize the available evidence on progression-free survival (PFS) associated with endocrine therapies first-line treatments for HR+/HER2– mBC among postmenopausal women,

To evaluate the efficacy of these agents in pre-identified patient populations in an effort to identify subsets of patients most likely to benefit from novel targeted therapies (TT) as well as to explore comparative efficacy in more homogeneous settings

Methodik

Population:

Postmenopausal women with HR+/HER2– mBC in first-line therapy setting

Intervention:/Komparator:

endocrine therapy (ie, letrozole, anastrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant) or targeted therapies (ie, palbociclib, everolimus, ribociclib, abemaciclib), either as monotherapy or as part of a combination therapy

Endpunkte: PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- search on June 7, 2016 in Medline, EMBASE, Cochrane databases (Cochrane Central Register of Con- trolled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Database of Abstracts of Reviews of Effects), and conference proceedings from 2013 to 2016

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool

Statistische Analysen: Network Meta-analysis

- core analysis: To enable the formation of evidence networks, and based on clinical input, the AIs anastrozole, letrozole, and exemestane were pooled together into a single arm in the core analysis.
- Subgroup analyses:
  - Subgroup of late progressors: patients with a disease-free interval ≥12 months from completion of (neo)adjuvant therapy with letrozole or anastrozole at time of randomization
  - subgroup of "de novo" patients : patients whose initial BC diagnosis is mBC)
- Bayesian approach using a normal likelihood model with linear link; Non informative previous distributions were used as parameters in the NMA to avoid artificially biasing results and ensuring maximal objectivity ofther esults
- Heterogeneity in the evidence network was assessed by comparing the deviance information criterion for the fixed and random effects models.
- I^2 and Cochran's Q statistics used to assess the heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=5

Charakteristika der Studien

Table II. Baseline demographic characteristics and disease status. The values are given as no. (%) unless otherwise indicated.

	Mehta et al, 2012[13,*]		PALOMA-1[15]		PALOMA-2[16]		MONALEESA-2[17]		FALCON[12]	
Trial	Anastrozole + Fulvestrant	Anastrozole	Letrozole + Palbociclib	Letrozole	Letrozole + Palbociclib	Letrozole	Letrozole + LEE	Letrozole	Fulvestrant	Anastrozole
Age, median (range), y	NR	NR	63 (54–71)	64 (56–70)	62 (30–89)	61 (28–88)	63 (29–88)	62 (23–91)	64 (38–87)	62 (36–90)
Ethnicity										
White	NR	NR	NR	NR	344 (77.5)	172 (77.5)	269 (80.5)	280 (83.8)	175 (76.1)	174 (75.0)
Asian	NR	NR	NR	NR	65 (14.6)	30 (13.5)	28 (8.4)	23 (6.9)	NR	NR
Black	NR	NR	NR	NR	8 (1.8)	3 (1.4)	10 (3.0)	7 (2.1)	NR	NR
Native American	NR	NR	NR	NR	0	0	1 (0.3)	0	NR	NR
Pacific Islander	NR	NR	NR	NR	0	0	1 (0.3)	0	NR	NR
Other	NR	NR	NR	NR	27 (6.1)	17 (7.7)	12 (3.6)	8 (2.4)	NR	NR
Unavailable	NR	NR	NR	NR	0	0	13 (3.9)	16 (4.8)	NR	NR
Hormone receptor status										
ER+, PR+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	269 (80.5)	277 (82.9)	175 (76.1)	179 (77.2)
ER+, PR-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	44 (19.1)	43 (18.5)
ER+, PR unknown	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10 (4.3)	7 (3.0)
ER- or unknown, PR+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.4)	3 (1.3)
ER unknown, PR unknown	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Performance status										
ECOG 0	NR	NR	46 (55.0)	45 (56.0)	257 (57.9)	102 (45.9)	205 (61.4)	202 (60.5)	NR	NR
ECOG 1	NR	NR	38 (45.0)	36 (44.0)	178 (40.1)	117 (52.7)	129 (38.6)	132 (39.5)	NR	NR
ECOG 2	NR	NR	0	0	9 (2.0)	3 (1.4)	0	0	NR	NR
ECOG >2	NR	NR	0	0	0	0	0	0	NR	NR
Unavailable	NR	NR	0	0	0	0	0	0	NR	NR
Disease stage										
Locally advanced[†]	NR	NR	2 (2.0)	1 (1.0)	72 (16.2)	39 (17.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	28 (12.2)	32 (13.8)
Metastatic[‡]	NR	NR	82 (98.0)	80 (99.0)	138 (31.1)	72 (32.4)	333 (99.7)	331 (99.1)	202 (87.8)	200 (86.2)
Metastatic site of cancer										
Bone	NR	NR	NR	NR	NR	NR	246 (73.7)	244 (73.1)	NR	NR
Bone only	NR	NR	17 (20.0)	12 (15.0)	103 (23.2)	48 (21.6)	69 (20.7)	78 (23.4)	NR	NR
Visceral	NR	NR	37 (44.0)	43 (53.0)	214 (48.2)	110 (49.5)	197 (59.0)	196 (58.7)	135 (58.7)	119 (51.3)
Measurable disease	NR	NR	65 (77.4)	66 (81.5)	338 (76.1)	171 (77.0)	256 (76.6)	245 (73.4)	193 (83.9)	196 (84.5)
Disease-free interval										
De novo	NR	NR	44 (52.0)	37 (46.0)	167 (37.6)	81 (36.5)	114 (34.1)	113 (33.8)	NR	NR
≤ 2 mo	NR	NR	59 (70.0)	51 (63.0)	99 (22.3)	48 (21.6)	4 (1.2)	10 (3.0)	NR	NR
>12 mo	NR	NR	25 (30.0)	30 (37.0)	178 (40.1)	93 (41.9)	216 (64.7)	210 (62.9)	NR	NR
Unknown	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1 (0.3)	NR	NR

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ER = estrogen receptor; LEE = ribociclib; PR = progesterone receptor; NR = not reported.
[*]The overall population in the 2012 study by Mehta et al is hormone receptor–positive, which is broader than hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative. The human epidermal growth factor receptor 2–negative subgroup results were used.
[†]Stage III cancer was considered to be locally advanced disease.
[‡]Stage IV cancer was considered metastatic.

Although there was between-trial variability in the baseline characteristics of the selected trials, the distributions of these characteristics are largely similar clinically. Thus, the transitivity (similarity) assumption is not violated in the analyses presented in this study.

Qualität der Studien

risk of bias was characterized as low to moderate, with some trials not reporting some information such as concealment of allocation and blinding of care providers and participants. No adjustments were made to the analysis.

Supplementary Table 4. Risk of bias assessment table.

Trial no. (acronym)	Mehta 2012	PALOMA-1	PALOMA-2	MONALEESA-2	FALCON
Was randomisation carried out appropriately?	Yes	Yes	Yes	Yes	Not clear
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Not clear	N/A	Not clear	Yes	Not clear
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Not clear	N/A	Not clear	Yes	Not clear
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	No	No	No	No	Not clear
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	No	No	No	No	Not clear
Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?	Yes	Yes	Yes	Yes	Not clear

Ergebnisse

PFS - Direkte Vergleiche:

Table III. Summary of trial-level treatment effects.

	Mehta et al, 2012[13,*]		PALOMA-1[15]		PALOMA-2[16]		MONALEESA-2[17]		FALCON[12]	
Trial	Anastrozole + Fulvestrant	Anastrozole	Letrozole + Palbociclib	Letrozole	Letrozole + Palbociclib	Letrozole	Letrozole + LEE	Letrozole	Fulvestrant	Anastrozole
Sample size, N										
Randomized	NR	NR	84	81	444	222	334	334	230	232
ITT (HER2-)	266	270	84	81	444	222	334	334	230	232
Hazard ratio	0.81	–	0.49	–	0.58	–	0.57	–	0.8	–
SE	0.07	–	0.09	–	0.06	–	0.07	–	0.08	–

FALCON = Fulvestrant and Anastrozole Compared in Hormonal Therapy-Naïve Advanced Breast Cancer; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2-negative; ITT = intention-to-treat; LEE = ribociclib; MONALEESA-2 = Mammary Oncology Assessment of LEE011's (Ribociclib's) Efficacy and Safety; PALOMA = Palbociclib: Ongoing Trials in the Management of Breast Cancer; NR = not reported.
*The overall population in the 2012 study by Mehta et al is hormone receptor-positive, which is broader than hormone receptor-positive/HER2-. Therefore, the HER2- subgroup results were used.

Netzwerkgeometrie:

Figure 2. Evidence network according to type of analysis. AI = aromatase inhibitor; Ful250 = fulvestrant 250 mg; Ful500 = fulvestrant 500 mg; LEE = ribociclib; Pal = palbociclib. The references in the figure are: Hortobagyi (2016)[17], Finn (2015)[15], Finn (2016)[16], Mehta (2012)[13], Robertson (2016)[12].

- Consistency between direct and indirect comparisons could not be assessed due to the lack of loops in the evidence network

Treatment Comparisons for Core Analysis:

sign. longer PFS for combination treatment than endocrine treatment alone (Table iV)

Table IV. Pairwise treatment comparison, core analysis. Results are given as median and 95% credible intervals of hazard ratio (column versus row).

Variable	AI	Ful250 + AI	Ful500	LEE + AI	Pal + AI
AI	1	0.81 (0.67, 0.98)	0.80 (0.63, 1.00)	0.57 (0.46, 0.71)	0.56 (0.46, 0.68)
Ful250+AI	1.23 (1.02, 1.49)	1	0.98 (0.73, 1.32)	0.70 (0.53, 0.94)	0.69 (0.53, 0.91)
Ful500	1.25 (1.00, 1.58)	1.02 (0.76, 1.37)	1	0.71 (0.52, 0.98)	0.70 (0.52, 0.95)
LEE + AI	1.76 (1.42, 2.18)	1.43 (1.07, 1.90)	1.40 (1.02, 1.91)	1	0.98 (0.74, 1.32)
Pal + AI	1.79 (1.46, 2.18)	1.45 (1.10, 1.90)	1.43 (1.05, 1.92)	1.02 (0.76, 1.36)	1

AI = aromatase inhibitor; Ful250 = fulvestrant 250 mg; Ful500 = fulvestrant 500 mg; LEE = ribociclib; Pal = palbociclib.

Ranking probabilities: LEE + AI had a 46%probability of being the most efficacious treatment, whereas Pal + AI had a 54%probability (figure 3)

Figure 3. Ranking probabilities according to treatment, core analysis. AI = aromatase inhibitor; Ful250 = fulvestrant 250 mg; Ful500 = fulvestrant 500 mg; LEE = ribociclib; Pal = palbociclib.

Subgroup analyses:

- Treatment Comparisons for Late Progressors Analysis: LEE + AI and Pal+ AI also had significantly longer PFS than AI (95% CrI upper bound ≤1)
- Treatment Comparisons for De Novo Analysis: LEE + AI and Pal + AI had significantly better efficacy than other treatments in terms of PFS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

These analyses indicate that women in this population receiving Pal + AI, LEE +AI, FUL + AI, or FUL as first-line treatment had longer PFS than those who received AIs alone. Pal + AI and LEE + AI had the highest probability of being the most effective at delaying progression among all treatments compared in all the patient populations studied herein.

Kommentare zum Review

- NMA-Annahme der Transitivität grob diskutiert, allerdings keine Informationen zur Verteilung der Effektmodifikatoren über die Vergleiche hinweg berichtet
- Annahme der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz aufgrund der Netzwerkstruktur nicht überprüfbar (kein closed loop)
- Nur PFS als Endpunkt untersucht
- Funding for this research was provided by Novartis Pharmaceuticals Corporation

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [13].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL

Fragestellung

Die Ziele der S3-LL für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und der ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die dritte Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert:

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der LL-Version von 2012; Inhalt: 29 Themen zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen; Interessen-konflikterklärungen vorliegend und bewertet
- Bearbeitung der Themen: Leitlinienadaptation für ca. 80% der Statements/ Empfehlungen, De-novo-Recherche nach systematischen Reviews oder Primärliteratur für 20% der Statements/Empfehlungen

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von bestehenden Leitlinien:

- Recherche nach LL, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifiziertten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von ≥ 50% der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Primärliteratur und SR:

- Formulierung von PICO-Fragen
- Recherche in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

- Entwurferstellung und Diskussion der Empfehlungen durch Arbeitsgruppen (nach Regeln des nominalen Gruppenprozesses)

- Konsentierung der Empfehlungen und der dazu gehörigen Empfehlungsgrade durch Leitlinien-gruppe im moderierten, formalen Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess).

  GoR:

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence', schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford; **: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll"; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte"; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht" / „kann verzichtet werden") bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden" / „kann verzichtet werden").

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [29]

Abbildung 2: Schema zur Darstellung der kriteriengestützen Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Stand der LL: 01.12.2017, gültig bis 30.11.2022

Empfehlungen

Lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom

4.40.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT)
Empfehlungsgrad **A**	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal positiven Mammakarzinomen.
Level of Evidence **1a**	Quelle: [650]
	Starker Konsens

Quelle:
650. McGale, P., et al., Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet, 2014. 383(9935): p. 2127-35

4.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Quellen:
700. Bartelink, H., et al., Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol, 1997. 15(1): p. 207-15.
701. Scotti, V., et al., Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach. Cancer Treat Rev, 2013. 39(2): p. 119-24.

4.58.	Konsensbasierte Empfehlung/Statement
	Neoadjuvante systemische Therapie
EK	a.) Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens
EK	b.) Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

4.59.	Evidenz- /konsensbasierte Statements
	Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie
Level of Evidence 1a	a.) Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens
Level of Evidence 1a	b.) Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens
EK	c.) Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

Quellen:
558. von Minckwitz, G., et al., Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat, 2011. 125(1): p. 145-56.
560. Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet, 2014. 384(9938): p. 164-72.
793. Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1940-9.
794. Bear, H.D., et al., Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol, 2006. 24(13): p. 2019-27.
795. von Minckwitz, G., et al., In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol, 2005. 16(1): p. 56-63.

4.60.	Konsensbasierte Empfehlungen
	Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen
EK	a.) Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens
EK	b.) Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

5. Das rezidivierte oder metastasierte Mammakarzinom

5.4 Fernmetastasen

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Systemische endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 986-991]
	Starker Konsens

Quellen:
29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990
986. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol, 1998. 16(10): p. 3439-60.
987. Stockler, M., et al., The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997.
988. Stockler, M., et al., Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev, 2000. 26(3): p. 151-68.
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
990. Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation. 2014 Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf.
991. Partridge, A.H., 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): p. 3307-29.

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Kombinierte chemo-endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
Level of Evidence 1a	Conchrane: [1004] Quelle: [1005]
	Starker Konsens

Quellen:
1004. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. Cd003372.
1005. Sledge, G.W., Jr., et al., Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol, 2000. 18(2): p. 262-6.

5.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Ovarialsuppression und Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad A	Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovarektomie) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl, wenn die Therapie mit Tamoxifen nicht vor weniger als 12 Monaten beendet wurde. Alternativ kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion wie bei postmenopausalen Patientinnen vorgegangen werden und die endokrine Therapie mit CDK 4/6 Inhibitoren kombiniert werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 989, 1006, 1007]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
1006. Klijn, J.G., 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): p. 343-53.
1007. (NBOCC)., N.B.a.O.C.C., Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer. 2010, Surry Hills

5.16.	Evidenz- /konsensbasierte Empfehlung
	Weitere Therapien bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad 0	In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination z.B. mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant ggf. in Kombination mit Palbociclib zum Einsatz kommen. Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.
2c/EK	Quellen: [29, 1008, 1009]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990
1008. Taylor, C.W., et al., Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol, 1998. 16(3): p. 994-9.
1009. Loibl, S., et al., Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy–results from Paloma-3. J Clin Oncol, 2016. 34(suppl): p. abstr 524.

5.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad **A**	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte, kann nicht ausgesprochen werden. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.
Level of Evidence **1a**	Conchrane: [994] Quellen: [29, 986, 989, 1015-1018]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990
986. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol, 1998. 16(10): p. 3439-60.
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
994. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. Cd003370
1015. Ellis, M., D. Hayes, and M. Lippman, Treatment of metastatic breast cancer. Cancer, 2000. 2000: p. 749-797.
1016. Hayes, D.F., I.C. Henderson, and C.L. Shapiro, Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. Semin Oncol, 1995. 22(2 Suppl 5): p. 5-19; discussion 19-21.
1017. Mouridsen, H., et al., Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol, 2001. 19(10): p. 2596-606.
1018. Mouridsen, H., et al., First-line therapy with letrozole (femara®) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen. Breast Cancer Research and Treatment, 2001. 69(3): p. 291

5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
	Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen
EK	Eine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.
	Starker Konsens

5.19.	Konsensbasierte Empfehlung
	Kombinationstherapien bei postmenopausalen Patientinnen
EK	Eine bestimmte Therapiesequenz kann nicht empfohlen werden. Eine Kombinationsbehandlung von Letrozol oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor stellt eine Therapiealternative zur Monotherapie dar. Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehmmer kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden. Kombinationstherapien konnten in Studien eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, bislang aber nicht des Gesamtüberlebens zeigen.
	Starker Konsens

5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
	Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen
EK	Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromataseinhibitor oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar. Nach Progress unter einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer kann die Kombination von Letrozol oder Fulvestrant mit Palbociclib oder die von Exemestan und Everolimus eingesetzt werden.
	Starker Konsens

5.4.2. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
	Kriterien vor einer Chemotherapie
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens

5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
	Toxizitätsbeurteilung
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Bildgebung) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse erfolgen. Im Verlauf können bei anhaltender Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden.
	Starker Konsens

5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
	Modifikation der Chemotherapie
EK	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.
	Starker Konsens

5.24.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Polychemotherapie/Kombinationstherapie
Empfehlungsgrad **B**	a.) Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence **1a**	De novo-Recherche: [1033, 1034]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad **0**	b.) Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [1035, 1036] [1037-1040]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad **0**	c.) Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [1004], [1033]
	Starker Konsens

Quellen:

1004. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. 51 Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. Cd003372.
1033. Dear, R.F., et al., Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. Cd008792.
1034. Sledge, G.W., 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(4): p. 588-92.
1035. Miller, K., et al., Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2007. 357(26): p. 2666-76.
1036. Gray, R., et al., Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(30): p. 4966-72.
1037. Robert, N.J., et al., RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 2011. 29(10): p. 1252-1260.
1038. Welt, A., et al., Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial. Breast Cancer Res Treat, 2016. 156(1): p. 97-107.
1039. Lang, I., et al., Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. Lancet Oncol, 2013. 14(2): p. 125-33.
1040. Zielinski, C., et al., Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(9): p. 1230-9.
1041. Ghersi, D., et al., Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. Cd003366

Hintergrund:

keine einheitliche Therapiestrategieempfehlung aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe

- Cochrane Review von Dear et al. 2013:

o keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zwischen Kombinationstherapie und einer sequentiellen Monochemotherapie (OS HR 1,04 95% CI 0,93-1,16; p=0,45 / PFS HR1,11 95% CI 0,99-1,25; p=0,08).

o signifikant höheres Ansprechen durch Kombi-Chemotherapie

o höhere Toxizität durch Kombinationschemotherapie (febrile Neutropenien)

o viele v.a. nicht hämatologische Nebenwirkungen in dieser Metaanalyse nicht beschrieben.

o In CR betrachtete Szenarien einer sequentiellen Monochemotherapie: a) Wechsel der Monochemotherapie bei Progression oder b) festgelegter Wechsel der Monochemotherapien ohne Progression nach einigen Zyklen; Ergebnisse für beide Szenarien ähnlich

Ergebnisse dieser Metaanalyse unterstützen Empfehlungen einer sequentiellen Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie bis auf die Fälle mit schneller Tumorprogression und hohem Remissionsdruck.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, so können diese primär eingesetzt werden.

- Cochrane Review von Ghersi et al. 2015: Taxan-haltige Chemotherapien

  o Verbesserung des PFS und Gesamtüberleben sowie Tumoransprechen

  o Erhöhung des Risiko für Neuropathie und verringern Risiko für Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen

Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie)

- Paclitaxel plus Bevacizumab vs. Paclitaxel-Monotherapie: Phase-3-Studie (E2100) [1035, 1036].

  o Verdopplung der ORR (unabhängig des Hormonrezeptorstatus)

  o Sig. Verlängerung des PFS

  o OS: n.s. (median: 26.7 vs. 25.2 Monate; HR 0.88; p=0.16)

  o UE signifikant erhöht

- Capecitabin plus Bevacizumab (3 Phase-3-Studien) [1037-1039].

Zusammenfassend zeigten sich in der Bevacizumab –Kombination erhöhte Remissionsraten und verbesserte PFS (allerdings ohne OS-Vorteil).

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
	Monotherapie
EK	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe, Taxane, und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Rugo HS et al. 2016

Endocrine therapy for women with hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline
- Guideline Questions:

1. Is there an optimal (defined throughout this guideline as treatments with demonstrated benefits in both treatment-related and quality-of-life outcomes) first-line endocrine therapy regimen for hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC)?
   - 1.1 For postmenopausal women: What are the optimal sequence and duration?
   - 1.2 Should hormone therapy be administered in combination with other hormonal agents or chemotherapy?
   - 1.3 For premenopausal women: What is the optimal timing of ovarian suppression or ablation? Should all patients have their ovaries suppressed? What is the best partner hormonal agent in this setting?

1.4 Are there demonstrated differences between pre- and postmenopausal patients?

2. Is there an optimal second- or later-line endocrine therapy for HR-positive MBC?
   - 2.1 Should other treatment or disease-free interval play a role in treatment selection?
   - 2.2 Which hormone therapy should be offered?
   - 2.3 What are the optimal timing, dose, and schedule of treatment?
3. How or should endocrine therapies be used in combination or sequence with:
   - 3.1 Mammalian target of rapamycin inhibitors (everolimus)?
   - 3.2 Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (palbociclib)?
4. Does estrogen or progesterone expression (high v low expression) affect hormone therapy considerations and modify recommendations for hormone therapy—either the recommended agents or dosing details—among pre-, peri-, and postmenopausal women?
5. How does adjuvant treatment affect recommendations for treatment in the metastatic or advanced setting?
6. In which patients or settings is hormone therapy recommended over chemotherapy?
   - 6.1 Is there a role for combined cytotoxic and endocrine therapies?
   - 6.2 What is the optimal duration of treatment with hormonal therapy?
7. Is there a role for additional biomarkers in the selection of treatment for patients with HR-positive disease?
   - 7.1 What is the role of genomic profiling or intrinsic subtypes in this population?
8. How does human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity affect treatment of patients with HR-positive MBC?
9. What are the future directions for treatment in this patient population?

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- multidisciplinary Expert Panel (medical oncology, radiation oncology, psycho-oncology, patient advocacy, and guideline methodology).
- 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.
- ASCO guidelines are based on systematic reviews of evidence from 2008 through 2015:
  - 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

- o Formal assessment of Study Quality (Detaillierte Informationen + Bewertungsergebnisse zu finden im METHODOLOGY SUPPLEMENT)

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search: 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: in June 2015

LoE/ GoR

- Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence: → Anhang 2
- 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.

Sonstige methodische Hinweise

- 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
- Evidenzgrundlage im Anhang 3 abgebildet

Empfehlungen

ASCO Key Guideline Recommendations for HR-positive MBC

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 basis of data from the phase III PALOMA-3 trial. PFS was improved compared with fulvestrant alone; OS data are immature (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate*).

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. 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 (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Postmenopausal women

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 progestinswas reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole. AI, aromatase inhibitor

Premenopausal women

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.

Wildiers H et al., 2013 [21].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up (KCE Reports 143 – 3rd EDITION)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- collaboration between the College of Oncology and the KCE
- topics: diagnosis, staging, treatment, reconstructive surgery, supportive therapy and follow up. It primarily concerned women with invasive early or advanced breast cancer.
- 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.
- A clinical practice guideline (CPG) on the management of breast cancer was firstly published in 2007[1], and completely updated in 2010[2].

[1] 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

[2] 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

Grundlage der Leitlinie

- quality appraisal: AGREE for clinical practice guidelines, checklists of the Dutch Cochrane Centre for original studies

LoE/ GoR

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
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects *(the intervention is to be put into practice)*, or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects *(the intervention is not to be put into practice)*
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects *(the intervention probably is to be put into practice)*, or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects *(the intervention probably is not to be put into practice)*

Table 9 - Factors that influence the strength of a recommendation.

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	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
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted
Values and preferences	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
Costs (resource allocation)	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.

Recherche/Suchzeitraum:

- 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))

Empfehlungen

Systemic treatment

Endocrine therapy and ER antagonists

- 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 [214].

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 [215]. Overall survival did not differ significantly. These results confirm the recommendations of CBO [66], the German Cancer Society [17], Cancer Care Ontario [216] and the Central European Cooperative Oncology Group [204] . 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 post-menopausal patients with HR-positive metastatic breast cancer based upon the more favourable side-effect profile [204, 216].

Flemming et al. [217, 218] 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. [217, 218] also reported the results of the Evaluation of Faslodex versus Exemestane Clinical Trial (EFECT) (n = 693) [219] 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:

204. Beslija S et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Annals of Oncology. 2007;18(2):215-25.
214. Klijn JG et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormonereleasing 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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
218. 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.
[219]. 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

- 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-naive, 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 [175, 220-222]

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 [220]. On the other hand, the only major RCT [223] 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 [204].

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 [225, 226]

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 [227], 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 [228]. 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 [204].

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 [229]. 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:
[175] 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.
[220] 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.
[221] Carrick et al. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD003374.
[222] Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(2):CD003372.
[223] 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.
[224] 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.
[225] Bonneterre 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.
[226] 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.
[227] 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.
[228] 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.
[229] 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:

- 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 OS, PFS 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

- 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 [66].

References: [66] 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.

Partridge, AH et al., 2014 [18].

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline
- To identify optimal chemo- and targeted therapy for women with human epidermal growth factor 2 (HER2)– negative (or unknown) advanced breast cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Expert Panel was convened to develop clinical practice guideline recommendations based on a systematic review of the medical literature.
- Author's disclosure of potential conflict of interest available

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.

Primary outcome measures:

- overall survival, progression-free survival, overall response, Clinical Benefit Rate, quality of life, and/or adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (Ovid):2009 through to May 2013 for first-line trials; 1993 through to May 2013 for second-line trials.
- Cochrane Library: 2009 through to current.
- Graue Literatur: annual meeting proceedings of ASCO (2012, 2013), San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (2011, 2012)

LoE/GoR

Study Quality Assessment:

- design aspects related to individual study quality were assessed by 1 reviewer (blinding, allocation concealment, placebo control, intention to treat, funding sources, etc)
- risk of bias is assessed as "low," "intermediate," or "high" for the identified evidence.

Definitions for Types of recommendation, Strengths of evidence Strengths of recommendation→ Anhang

Sonstige methodische Hinweise

- Keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit der Literatur.
- Aus der Literaturübersicht wurde die Beschreibung der relevante systematische Reviews zu den jeweiligen Empfehlungen extrahiert und unter der Überschrift „Clinical Evidence" hinzugefügt.

Empfehlungen

RECOMMENDATIONS FOR CHEMOTHERAPY AND TARGETED THERAPY FOR WOMEN WITH HER2-NEGATIVE (OR UNKNOWN) ADVANCED BREAST CANCERBASED ON STANDARDIZED RATINGS OF CLINICAL BENEFITS + HARMS (A), EVIDENCE STRENGTH (B), AND RECOMMENDATION STRENGTH (C)

Empfehlung 1

Endocrine therapy, rather than chemotherapy, should be offered as the standard first-line treatment for patients with hormone receptor–positive advanced/metastatic breast cancer, except for immediately life threatening disease or if there is concern regarding endocrine resistance.

A. The main benefit is less toxicity and better quality of life for the patient associated with endocrine therapy compared with chemotherapy (**potential benefit: high**). The harm is that metastatic disease could progress rapidly and prove fatal if there is no response, but the risk of this is low (**potential harm: low**).
B. The quality of the evidence is intermediate, and is based on the NCCC systematic review.
C. The **strength of this recommendation is strong** and is supported by the evidence and expert consensus.
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 are no good data.

Clinical Evidence:
The prior systematic review[3] 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[4] 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.

Empfehlung 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,[5] 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[3] 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,[6] as well as the two follow-up articles reported by Leonard et al[7] and Miles et al[8] 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,[15,16] but not in OS, compared with single agent regimens.

Table 1. Main Findings From Systematic Reviews and/or Meta-Analyses (continued)

Study	Publication Type	Evidence Base	Main Findings
Butters et al, 2010[15]	Systematic review	17 trials including 2,674 patients	• 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. • An increase in the number of drugs was associated with an increase in the incidence of adverse effects.
Carrick et al, 2009[16]	Systematic review	43 trial including 9,742 patients	• When comparing single-agent regimens with combination regimens, significant differences were detected in favor of combination regimens for OS, TTP, and ORR. • Combination regimens were associated with increases in adverse effects in white cell count, alopecia, nausea, and vomiting.

<u>Empfehlung 3</u>

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[17,26,28] but not in duration of response[17,26,28] or OS. One study reported no differences in AEs associated with the addition of bevacizumab,[26] whereas another reported increased rates of hypertension.[17]

Table 1. Main Findings From Systematic Reviews and/or Meta-Analyses

Study	Publication Type	Evidence Base	Main Findings
Petrelli et al, 2012[26]	Meta-analysis	Two studies including 1,003 patients,	• Addition of bevacizumab to CT regimens resulted in significant increases in ORR and PFS. • No differences detected in duration of responses. • Addition of bevacizumab did not increase adverse events (in particular febrile neutropenia). • Bevacizumab should be investigated further in the second-line setting.
Cuppone et al, 2011[17]	Meta-analysis	Five RCTs including 3,841 patients	• Adding bevacizumab to first-line combination regimens significantly improved PFS but at a cost of significantly higher incidences of hypertension.
Valachis et al, 2010[28]	Meta-analysis	Five RCTs including 3,163 patients	• Adding bevacizumab to first-line combination regimens significantly improved PFS and ORR

Empfehlung 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.[29]
Capecitabine has demonstrated superior median survival compared with cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil(CMF), with an acceptable toxicity profile,[25] and further benefits have been found when combining capecitabine with bevacizumab.[19]
Taxane combination regimens were superior to taxane monotherapy for TTP,[13] PFS,[30] and partial response[30] rates but not for OS. Furthermore, taxane monotherapy was associated with significantly fewer AEs, especially grade 3 and higher stomatitis and diarrhea.[13,27,30]

Table 1. Main Findings From Systematic Reviews and/or Meta-Analyses

Study	Publication Type	Evidence Base	Main Findings
O'Shaughnessy et al, 2012[25]	Systematic review	Seven prospective studies including 1,813 patients and four retrospective studies including 1,087 patients	• First-line capecitabine monotherapy demonstrated superior median survival compared with CMF combination therapy; all other comparisons for efficacy were nonsignificant. • Capecitabine monotherapy (1,000 mg/m^2 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.
Belfiglio et al, 2012[13]	Meta-analysis	Three RCTs including 1,313 patients	• Comparisons made between docetaxel monotherapy and combinations including docetaxel detected superior TTP with the combination arms, but no differences in ORR or OS. • Combination docetaxel treatment was associated with higher incidences of grade 3 diarrhea and stomatitis.
Xu et al, 2011[30]	Meta-analysis	Four RCTs including 2,343 patients	• 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. • Monotherapy was associated with significantly lower stomatitis and diarrhea.
Vriens et al, 2011 (SABCS abstract)[29]	Meta-analysis	Five RCTs in the metastatic setting (of 10 RCTs total), No. of patients NR.	• Pooling five RCTs that compared an anthracycline plus a taxane with an anthracycline plus a cyclophosphamide detected no difference in OS. • No difference in efficacy was detected between taxanes and cyclophosphamide.
Piccart-Gebhart et al, 2008[27]	Systematic review with meta-analysis	11 RCTs including 3,953 patients	Pooling trials comparing taxanes against combinations of taxanes plus anthracyclines found: • Single-agent taxane regimens were superior to single-agent anthracycline regimens for OS and ORR, but demonstrated inferior PFS. • Combination regimens with taxanes demonstrated superior ORR and PFS, but inferior OS.
Jassem et al, 2009[19]	Systematic review	Five RCTs including 1,178 patients	• No RCT reported an OS difference between arms. • Gemcitabine plus vinorelbine demonstrated superior PFS compared with vinorelbine alone. • Capecitabine plus bevacizumab demonstrated superior ORR compared with capecitabine alone. • Median OS for these patients typically remained < 16 mo.

Empfehlung 5

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

Empfehlung 6

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.

Empfehlung 7

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.[9]

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.[10]

Empehlung 8

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:

[3] 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
[4] Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2, 2003
[5] 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
[6] 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
[7] 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
[8] 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

[9] 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
[10] Banerji et al: Factors determining outcome after third line chemotherapy for metastatic breast cancer. Breast 16: 359-366, 2007
[13] 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
[15] 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
[16] Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD000372, 2009
[17] 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
[19] 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 review. Eur J Cancer 45:2749-2758, 2009
[25] 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
[26] Petrelli F, Barni S: Bevacizumab in advanced breast cancer: An opportunity as second-line therapy? Med Oncol 29:1-4, 2012
[27] 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
[28] 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
[29] 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)
[30] 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

NICE, 2009 [15].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Meta-analysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

LoE

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies; high-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

GoR

- 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."

Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

Aktualisierungen:

- 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

- 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.

Empfehlungen

Systemic disease-modifying therapy

Recommendations

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]

Qualifying statement: These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus

Clinical Evidence: 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.

Endocrine Therapy

Recommendation

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

Qualifying statement: 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]

Qualifying statement: These recommendations are based on 1 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.

[1)] 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.
[2)] 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 EFECT. J Clin Oncol 26: 1664–1670.
[3)] Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. Breast Cancer Res Treat 105(1): 19–29.
[4)] 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. Atamestane and toremifine 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.

[5)] 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 urvival 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

Recommendation

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

Hinweis: Die folgende Empfehlung zur Therapiesequenz basiert auf gesundheitsökonomischer Evidenz (siehe qualifying statement):

1.3.10 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:

- first line: single-agent docetaxel
- second line: single-agent vinorelbine or capecitabine
- third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (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 neutro-penia) 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) (Bonneterre 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 (Ghersi 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) 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.

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.

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

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]

Qualifying statement: 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 www.nice.org.uk/TA116.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

CADTH, 2013 [3].

Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Everolimus (Afinitor) for Advanced Breast Cancer

Conclusion:

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 anastrazole, 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.

CADTH, 2016 [4].

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Palbociclib (Ibrance) for Advanced Breast Cancer.

Conclusion

The Clinical Guidance Panel concluded that there may be a net overall clinical benefit to the combination of palbociclib and letrozole compared with letrozole alone in the treatment of postmenopausal women with ER+, HER2-, metastatic breast cancer who have not received any prior treatment for metastatic disease. This was based on the PALOMA-1 clinical trial, which was a small open-label phase 2 RCT. The study demonstrated a statistically significant improvement in PFS. With an absolute improvement in PFS of 10 months, the magnitude of benefit is both statistically and clinically meaningful. There was no significant difference in median OS, but the study was underpowered for this endpoint. Despite the higher incidence of AEs seen in the combination group, there were only 13% who discontinued therapy due to AEs compared to 2% in the letrozole alone group. Although the most common side effects experienced with palbociclib and letrozole in this trial are not life threatening, they do require monitoring by an experienced health care team familiar with the toxicities associated with this combination, as a higher incidence of AEs (e.g., grade 3/4 neutropenia potentially leading to febrile neutropenia) may occur in an unselected non-clinical trial population. The only patient-reported outcome was pain and there was no difference observed between the two groups. There were no reported quality of life parameters in this trial. The Clinical Guidance Panel also considered that from a clinical perspective:

- •The Clinical Guidance Panel had concerns about the internal validity and thus quality of the PALOMA-1 trial given that it was a small phase 2 study with many protocol amendments/deviations and skewed population (many de novo metastatic cases).
- The results of PALOMA-2, a large, ongoing, double-blinded phase 3 RCT of palbociclib and letrozole versus letrozole alone for ER+/HER2- ABC as first-line therapy will provide additional data on PFS and OS outcomes, and further information on the safety of this combination therapy. This intended confirmatory trial will provide more robust data and certainty in the magnitude of effect with palbociclib in combination with letrozole compared to letrozole alone, as well as more information about the toxicity profile and use of palbociclib in patients with an ECOG PS of 2. Results are anticipated in June 2016.
- The study design of PALOMA-1 also did not explore the role of combining palbociclib with other endocrine therapies.

NICE, 2016 [17].

Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy;

Technology appraisal guidance [TA421] Published date: 21 December 2016

This guidance replaces TA295 [Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy]

Recommendations

1.1 Everolimus, in combination with exemestane, is recommended within its marketing authorisation, as an option for treating advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women without symptomatic visceral disease that has recurred or progressed after a non-steroidal aromatase inhibitor. Everolimus is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

Evidence for clinical effectiveness

The committee noted that the company had submitted more mature evidence for overall survival in its Cancer Drugs Fund reconsideration submission than it had originally. The committee was aware that the company and ERG used different methods to model the same progression-free survival data in this reconsideration compared with the original appraisal. Noting that the hazard ratio changed from 0.77 to 0.89 in the analyses, the committee highlighted that the more mature overall survival data suggested everolimus plus exemestane compared with exemestane alone was less clinically effective than it appeared in the company's original submission

---

NICE, 2012 [16].

Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance TA 263.

Key conclusion

1.1 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.

Evidence for clinical effectiveness

4.5 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.

Hinweis:

Review of the evidence in August 2015: We found nothing new that affects the recommendations in this guidance.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 17.04.2018

#	Suchfrage
1	[mh “Breast Neoplasms”]
2	(breast or mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or lesions* or mass*):ti,ab,kw
4	(advanced or metastat* or metastas*or recurren*or relaps* or progression*):ti,ab,kw
5	#1 or (#2 and #3)
6	#4 and #5
7	#6 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.04.2018

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms/drug therapy" OR "breast neoplasms/radiotherapy" OR "breast neoplasms/therapy" OR "breast neoplasms/treatment"
2	((breast[ti]) OR mamma*[ti]) 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[ti]) OR mamma*[ti]
5	(#4) AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND ((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND ((((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]) or chemotherapy*[tiab])
8	#3 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))
10	((#9) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.04.2018

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[majr]
2	((breast[ti]) OR mamma*[ti]) AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
5	(((#4) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Referenzen

1. **Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, Zhou Z, Xie J, Chandiwana D, et al.** Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis. Clin Ther 2018;40(4):628-639 e623.

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).** Everolimus (Afinitor) for Advanced Breast Cancer [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 20.04.2018]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-afinitorab-fn-cgr.pdf.

4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Palbociclib (Ibrance) for Advanced Breast Cancer [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 20.04.2018]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_abc_cgr.pdf.

5. **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: 20.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf.

6. **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: 20.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.

7. **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: 20.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1274/DMP-RL_2016-07-21_iK-2017-01-01.pdf.

8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A16-74 (Palbociclib); Addendum; Auftrag A17-15 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 20.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 508). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-15_Palbociclib_Addendum-zum-Auftrag-A16-74_V1-0.pdf.

9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau ; Abschlussbericht; Auftrag A10-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 20.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.

10. **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: 20.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 491). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

11. **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: 20.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 224). URL: https://www.iqwig.de/download/V12-02_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkrebs.pdf.

12. **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.

13. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.0 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 20.04.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf.

14. **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.

15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): 2009. [Zugriff: 20.04.2018]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993.

16. **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: 20.04.2018]. (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.

17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy [online]. 12.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 20.04.2018]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 421). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/TA421.

18. **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.

19. **Ramos-Esquivel A, Hernandez-Steller H, Savard MF, Landaverde DU.** Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. Breast Cancer 2018.

20. **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.

21. **Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, Scholten R, Wetering F, Bourgain C, et al.** Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up; 3rd Ed. [online]. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013. [Zugriff: 20.04.2018]. (KCE Report; Band 143). URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf.

22. **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 (Baltimore) 2017;96(33):e7846.

Anhang

1. Beith et al. 2016 [2]

Studiencharakteristik

Table 1 Characteristics of included studies evaluating hormonal therapy in hormone receptor positive HER2 negative metastatic breast cancer

First author (study name)	Year*	Phase	Line	Class/Target of experimental agent	Experimental agents (*n*)	Control agents (*n*)	Endocrine status	Primary endpoint
Bergh (FACT)[5]	2012	3	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (258)	Anastrozole alone (256)	Mixed	TTP
Mehta (SWOG-S0226)[6]	2012	3	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (349)	Anastrozole alone (345)	Mixed	PFS
Johnston (SoFEA)[7]	2013	3	Second	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (241) Fulvestrant alone (230)	Exemestane alone (61)	Resistant	PFS
DiLeo (CONFIRM)[8,9]	2010	3	Any	SERD	Fulvestrant 500 mg (362)	Fulvestrant 250 mg (374)	Resistant	PFS
Robertson 2012, Ellis 2015 (FIRST)[10,11]	2012	2	First	SERD	Fulvestrant (101)	Anastrozole alone (103)	Mixed	CBR
Wolff (HORIZON)[12]	2013	3	First	mTOR	Letrozole plus temsirolimus (550)	Letrozole alone (553)	Mixed	PFS
Yardley 2013[13], Piccart 2014[14] (BOLERO-2)	2014	3	Second	mTOR	Exemestane plus everolimus plus (485)	Exemestane plus placebo (239)	Resistant	PFS
Bachelot[15]	2012	2	First or Second	mTOR	Tamoxifen plus everolimus (54)	Tamoxifen alone (57)	Resistant	CBR
Finn (PALOMA-1)[16]	2015	2	First	CDK4/6	Letrozole plus palbociclib (84)	Letrozole alone (81)	Mixed	PFS
Turner 2015, Cristofanilli 2015, Verma, 2015, (PALOMA-3)[17–19]	2015	3	Second	CDK4/6	Fulvestrant plus palbociclib (347)	Fulvestrant plus placebo (174)	Resistant	PFS
Baselga (BELLE-2)[20]	2015	3	Second	Pi3K	Fulvestrant plus buparlisib plus (573)	Fulvestrant plus placebo (574)	Resistant	PFS
Krop (FERGI)[21]	2015	2	Any	Pi3K	Fulvestrant plus pictilisib (89)	Fulvestrant plus placebo (79)	Resistant	PFS
Dickler (CALGB 40503)[22]	2015	3	First	VEGF	Letrozole plus bevacizumab (172)	Letrozole alone (171)	Resistant	PFS
Martin (LEA)[23]	2015	3	First	VEGF	Letrozole or fulvestrant plus bevacizumab (184)	Letrozole or fulvestrant alone (190)	Mixed	PFS
De Jong[24]	2012	2	Second	VEGF	Fulvestrant plus enzastaurin (94)	Fulvestrant plus placebo (58)	Resistant	CBR
Hyams[25]	2013	2	Any	VEGF	Fulvestrant plus cediranib (31)	Fulvestrant plus placebo (31)	Sensitive	PFS
Carlson[26]	2012	2	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib (72)	Fulvestrant plus gefitinib (69)	Mixed	CBR
Cristofanilli[27]	2010	2	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib (43)	Anastrozole plus placebo (50)	Mixed	PFS

First author (study name)	Year*	Phase	Line	Class/Target of experimental agent	Experimental agents (*n*)	Control agents (*n*)	Endocrine status	Primary endpoint
Osborne[28]	2011	2	First (Stratum 1) Second (Stratum 2)	EGFR TKI	Tamoxifen plus gefitinib (Stratum 1: 105) (Stratum 2: 48)	Tamoxifen plus placebo (Stratum 1: 101) (Stratum 2: 36)	Resistant	PFS (stratum 1) CBR (stratum 2)
Burstein (CALGB 40302)[29]	2014	3	Second	EGFR TKi	Fulvestrant plus lapatinib (146)	Fulvestrant plus placebo (145)	Resistant	PFS
Ryan[30]	2011	2	First	IGF-1R	Exemestane plus figitumumab (103)	Exemestane alone (102)	NR	PFS
Robertson[31]	2013	2	First or Second	IGF-1R	Exemestane or fulvestrant plus ganitumab (106)	Exemestane or fulvestrant plus placebo (50)	Resistant	PFS
Rugo[32]	2015	2	Any	IGF-1R	Ridaforolimus, dalotuzumab plus exemestane (40)	Ridaforolimus plus exemestane (40)	Resistant	PFS
Paul[33]	2013	2	Second	Src TKI	Letrozole plus dasatinib (57)	Letrozole alone (63)	Resistant	CBR
Llombart[34]	2011	2	First	Src TKI	Exemestane plus dasatinib (79)	Exemestane plus placebo (78)	Resistant	PFS
Iwata[35]	2013	3	First	AI	Exemestane plus anastrozole (149)	Exemestane plus placebo (149)	Sensitive	TTP
Iwase(HI FAIR)[36]	2012	2	Second	AI	Toremifene (46)	Exemestane alone(45)	Resistant	CBR
Yardley (ENCORE 301)[13]	2013	2	Second	HDAC	Exemestane plus entinostat (64)	Exemestane plus placebo (66)	Mixed	PFS
Adelson[37]	2015	2	First or Second	BCL2	Fulvestrant plus bortezomib (57)	Fulvestrant alone (59)	Resistant	PFS
Ibrahim[38]	2011	2	First	IgG anti-MUC	Letrozole plus AS1402 (56)	Letrozole alone (54)	Mixed	ORR
O'Shaughnessy[39]	2015	2	Any	Androgen antagonist	Abiraterone alone (89) Abiraterone plus exemestane (102)	Exemestane alone (51)	Resistant	PFS
Kim (PRESTIGE)[40]	2014	3	NR	GnRH agonist	Goserelin 10.8 mg 12 weekly (109)	Goserelin 3.6 mg 4 weekly (113)	NR	PFS

*Year of publication or conference.

Studienergebnisse der Einzelstudien

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)[5]	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole	Anastrozole alone	10.8* (0.91)	10.2*	37.8 (1.0)	38.2	55	55
Mehta (SWOG-S0226)[6]	First	SERD	Anastrozole plus fulvestrant	Anastrozole alone	15 (0.007)	13.5	47.7 (0.05)	41.3	73	70
Johnston (SoFEA)[7]	Second	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (arm 1) fulvestrant plus placebo (arm 2)	Exemestane alone (arm 3)	4.4 (0.98 *versus* arm 2)(arm 1) 4.8 (0.56) (arm 2)	3.4	20.2 (0.61 *versus* arm 2) (arm 1) 19.4 (0.68) (arm 2)	21.6	34 (arm 1) 32 (arm 2)	55 (arm 1) 54 (arm 2)
DiLeo (CONFIRM)[8]	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)[10,11]	First	SERD	Fulvestrant	Anastrozole	23.4* (0.01)	13.1*	54.1 (0.04)	48.4	NR	NR
Wolff (HORIZON)[12]	Second	mTOR	Letrozole plus temsirolimus	Letrozole alone	8.9 (0.25)	9	NR	NR	44	46
Yardley, 2013[13] Piccart, 2014[14] (BOLERO-2)	Second	mTOR	Exemestane plus everolimus	Exemestane plus placebo	7.8 (<0.0001)	3.2	31 (0.14)	26.6	51.3	26
Bachelot[15]	First or Second	mTOR	Tamoxifen plus everolimus	Tamoxifen alone	8.6* (0.0021)	4.5*	not reached	32.9	61	42
Finn (PALOMA-1)[16]	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)[17,19]	Second	CDK4/6	Fulvestrant plus palbociclib	Fulvestrant plus placebo	9.5 (<0.001)	4.6	NR	NR	66.6	39.7
Baselga (BELLE-2)[20]	Second	Pi3K	Fulvestrant plus buparlisib	Fulvestrant plus placebo	6.9 (<0.0001)	5.0	NR	NR	NR	NR
Krop (FERGI)[21]	Any	Pi3K	Fulvestrant plus pictilisib	Fulvestrant plus placebo	6.2(NR)	3.8	NR	NR	NR	NR
Dickler (CALGB 40503)[22]	First	VEGF	Letrozole plus bevacizumab	Letrozole alone	20 (0.016)	16	47 (0.27)	41	NR	NR
Martin (LEA)[23]	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[24]	Second	VEGF	Fulvestrant plus enzastaurin	Fulvestrant plus placebo	5.2 (0.59)	5.5	NR	NR	44	41
Hyams[25]	Any	VEGF	Fulvestrant plus cediranib	Fulvestrant plus placebo	7.4 (0.67)	3.7	NR	NR	42	42

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[26]	Any	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib	Fulvestrant plus gefitinib	5.3 (NR)	5.2	30.3 (NR)	23.9	44	41
Cristofanilli[27]	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib	Anastrozole plus placebo	14.7 (NR)	8.4	NR	NR	49	34
Osborne[28]	First (stratum 1) Second (stratum 2)	EGFR TKI	Tamoxifen plus gefitinib	Tamoxifen plus placebo	10.9 (0.314) (First Line) 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)[29]	Second	EGFR TKI	Fulvestrant plus lapatinib	Fulvestrant plus placebo	4.7 (0.37)	3.8	30 (0.25)	26.4	41	34
Ryan[30]	First	IGF-1R	Exemestane plus figitumumab	Exemestane alone	10.9 (0.39)	9.1	NR	NR	64	62
Robertson[31]	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[32]	Any	IGF-1R	Ridaforolimus, dalotuzumab and exemestane	Ridaforolimus and exemestane	5.4 (0.57)	7.4	NR	NR	NR	NR
Paul[33]	Second	Src TKI	Letrozole plus dasatinib	Letrozole alone	22 (0.05)	11	NR	NR	64	61
Llombart[34]	Any	Src TKI	Exemestane plus dasatinib	Exemestane plus placebo	3.7 (NR)	4.2	NR	NR	NR	NR
Iwata[35]	First	AI	Exemestane plus anastrozole	Exemestane plus placebo	13.8* (NR)	11.1*	60.1 (NR)	NR	66	66
Yardley (ENCORE 301)[13]	Second	HDAC	Exemestane plus entinostat	Exemestane plus placebo	4.3 (0.055)**	2.3	28.1 (0.036)***	19.8	28	26
Adelson[37]	Second	BCL2	Fulvestrant plus bortezomib	Fulvestrant alone	2.7 (0.06)	2.7	NR	NR	NR	NR
Ibrahim[38]	First	IgG anti-MUC	Letrozole plus AS1402	Letrozole alone	NR	NR	NR	NR	70	76
O'Shaughnessy[39]	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

Iwase 2012 (HI-FAIR) did not report any data for the above table;
*PFS not reported, figures shown for TTP; **one-sided; ***two-sided.

2. ASCO-Guidelines: Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence

Guide for Rating of Potential for Bias

Rating of Potential for Bias	Definitions for Rating Potential for Risk of Bias in Randomized Controlled Trials
Low risk	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).
Intermediate	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.
High risk	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
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	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.
Informal consensus	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").
No recommendation	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
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits *v* harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	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.
Insufficient	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
Strong	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.
Moderate	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.
Weak	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.

3. Rugo et al. 2016 [20]

ASCO-Guidelines: Endocrine therapy for women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer.

Ergebnisse der syst. Literaturauswertung: Systematic reviews:

Table 1. Main Findings From Systematic Review (all included meta-analyses)

Study	Evidence Base	Main Findings
Endocrine *v* chemotherapy		
Wilcken[8]	Six trials including 692 patients with MBC (for OS comparison)	No significant difference in OS was detected (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.79 to 1.12; $P = .5$), with nonsignificant heterogeneity detected
	Compared single-agent endocrine treatment with single-agent chemotherapy	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; $P = .04$)
		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[30]	23 trials including 7,242 patients (patients with advanced breast cancer were subset of total population)	Toremifene was associated with more vaginal bleeding (OR, 0.45; 95% CI, 0.26 to 0.80; $P < .05$) and greater decrease in serum triglyceride levels (SMD, −1.15; 95% CI, −1.90 to −0.39; $P < .05$) than tamoxifen
	Compared toremifene and tamoxifen	Evidence suggests toremifene could be an alternative to tamoxifen for patients with advanced breast cancer
Cope[31]	11 RCTs including 5,808 postmenopausal women with advanced breast cancer after endocrine therapy failure	Fulvestrant 500 mg was superior to fulvestrant 250 mg, megestrolacetate, and anastrozole for PFS ($P < .05$)
	Compared fulvestrant 500 mg, fulvestrant 250 mg loading dose, anastrozole 1 mg, megestrol acetate, letrozole 2.5 mg, letrozole 0.5 mg, and exemestane	
Xu[32]	Six RCTs including 2,560 postmenopausal patients with HR-positive advanced breast cancer	AIs were superior to tamoxifen alone for response (ORR; OR, 1.56; 95% CI, 1.17 to 2.07; $P < .05$) and CBR (OR, 1.70; 95% CI, 1.24 to 2.33; $P < .05$)
	Compared AIs *v* tamoxifen	
Single-agent *v* combination endocrine therapies		
Tan[33]	Two RCTs including patients with HR-positive advanced breast cancer (total patients, NR)	None of the comparisons for PFS, OS, or response showed statistically significant difference
	Compared fulvestrant + AI *v* AI alone (both studied anastrozole in combination with fulvestrant)	
Valachis[34]	Four RCTs including 2,125 patients with HR-positive advanced breast cancer	No difference detected between fulvestrant + AIs and tamoxifen for OS, TTP, CBR, or ORR
	Compared fulvestrant + AIs *v* tamoxifen	Hormonal agents other than fulvestrant were associated with great likelihood of joint disorders ($P < .05$)
Endocrine therapy ± mTOR inhibitors		
Bachelot[35]	Six RCTs (total patients, NR)	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; $P < .05$ and hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.45 to 0.77; $P < .05$, respectively)
	All patients had HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer	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
	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	

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; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomized controlled trial; RR, response rate; TTP, time to progression.