

IQWiG-Berichte – Nr. 595

**Ribociclib
(Mammakarzinom) –
Addendum zum Auftrag A17-45**

Addendum

Auftrag: A18-07
Version: 1.0
Stand: 07.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ribociclib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-45

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.01.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Charlotte Guddat
- Simone Johner
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ribociclib, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT01958021

Keywords: Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01958021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zur Studie MONALEESA-2	2
2.1 Spezifische UE	2
2.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	4
2.3 Subgruppe hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting	5
2.4 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	7
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu spezifischen UE	8
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	5
Tabelle 3: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen; Endpunkt spezifische UE SOC Augenerkrankungen (UE); Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017.....	8
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen; Endpunkt spezifische UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE); Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017.....	8
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen; Endpunkt spezifische UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE); Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017.....	9
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen; Endpunkt spezifische UE SOC Untersuchungen (schwere UE); Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017	9
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand; Endpunkt EQ-5D VAS MID 7; Studie MONAELLSA-2, Datenschnitt 04.01.2017.....	10
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand; Endpunkt EQ-5D VAS MID 10; Studie MONAELLSA-2, Datenschnitt 04.01.2017.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal important Difference
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.01.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-45 (Ribociclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum Nachweis des Zusatznutzens von Ribociclib Ergebnisse aus der Studie MONALEESA-2 vorgelegt. Diese Studie wurde für die Dossierbewertung [1] herangezogen, allerdings lagen unter anderem nicht genügend verwertbare Daten vor, um spezifische unerwünschte Ereignisse (UE) auszuwählen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung hat der pU weitere Daten vorgelegt [3]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Daten, insbesondere der Ereigniszeitanalysen zu schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE auf Systemorganklassen(SOC)-Ebene, beauftragt.

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

2 Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zur Studie MONALEESA-2

2.1 Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UE für die Studie MONALEESA-2 war in der Dossierbewertung nicht möglich, da der pU für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4) keine vollständigen Ereigniszeitanalysen aller SOC und Preferred Terms (PT) vorlegte. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen waren die im Dossier vorliegenden Angaben auf Basis des Anteils der Patientinnen mit Ereignissen nicht interpretierbar.

Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) nachgereicht. Zusammen mit den Daten aus dem Dossier liegen nun Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene zu UE, SUE und schweren UE sowie die Häufigkeiten auf SOC- und PT-Ebene zu UE, SUE, schweren UE und Abbruch wegen UE vor.

Da weiterhin keine Ereigniszeitanalysen auf PT-Ebene vorliegen, erfolgt die Auswahl der spezifischen UE, schweren UE und SUE auf Basis der Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene. Spezifische UE werden anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

Tabelle 1 zeigt die spezifischen UE für Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Die Kaplan-Meier-Kurven zu spezifischen UE sind, sofern sie vom pU vorgelegt wurden, in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
MONALEESA-2^a					
Nebenwirkungen^b					
spezifische UE					
Augenerkrankungen (UE)	334	n. e. 90 (26,9)	330	n. e. 39 (11,8)	2,33 [1,60; 3,39] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)	334	4,7 [3,8; 7,4] 209 (62,6)	330	n. e. [17,2; n. b.] 126 (38,2)	2,11 [1,69; 2,64] < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE)	334	13,1 [6,4; 20,7] 178 (53,3)	330	n. e. 9 (2,7)	26,89 [13,76; 52,56] < 0,001
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (schwere UE)	334	n. e. 45 (13,5)	330	n. e. 11 (3,3)	4,02 [2,08; 7,77] < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE)	334	n. e. [31,5; n. b.] 24 (7,2)	330	n. e. 7 (2,1)	3,34 [1,44; 7,77] 0,003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE)	334	n. e. 26 (7,8)	330	n. e. 9 (2,7)	2,67 [1,25; 5,70] 0,008
Untersuchungen (schwere UE)	334	n. e. [26,7; n. b.] 127 (38,0)	330	n. e. 27 (8,2)	5,47 [3,61; 8,29] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (schwere UE)	334	n. e. 36 (10,8)	330	n. e. 15 (4,5)	2,36 [1,29; 4,30] 0,004
a: Datenschnitt: 04.01.2017 b: MedDRA-Version 19.0; SOC-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Es zeigen sich für alle in Tabelle 1 dargestellten Endpunkte statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen bei möglicher informativer Zensierung liegt für die Ergebnisse zu spezifischen UE

grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass maximal Anhaltspunkte für beispielsweise einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE) sowie Untersuchungen (schwere UE) wird jedoch aufgrund des deutlichen Effekts und der Tatsache, dass die Ereignisse früh im Beobachtungszeitraum auftraten (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4), trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Somit ergeben sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE) und die SOC Untersuchungen (schwere UE) Hinweise auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Für alle weiteren in Tabelle 1 dargestellten spezifischen UE ergeben sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Die Betrachtung der spezifischen UE auf SOC-Ebene bestätigt somit die Bewertung der Nebenwirkungen in der Dossierbewertung. Dort zeigten sich für die Gesamtraten der Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE jeweils Anhaltspunkte oder Hinweise auf einen höheren Schaden mit mindestens beträchtlichem Ausmaß [1]. Die vorliegenden Ergebnisse zu spezifischen UE ändern nichts an dieser Bewertung.

2.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONALEESA-2 über die visuelle Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions(EQ-5D)-Fragebogens erhoben. In seinem Dossier hatte der pU Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 10 vorgelegt [2]. Da die Validierungsstudie für die EQ-5D VAS eine MID von 7 bis 10 beschreibt, war eine Betrachtung der MID von 10 allein nicht sinnvoll [4], zumal die vom pU im Dossier vorgelegten Responderanalysen post hoc festgelegt waren. Stattdessen wurden in der Dossierbewertung die Analyse der Mittelwertdifferenzen zur Bewertung dieses Endpunkts herangezogen [1].

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung hat der pU die Responderanalyse der EQ-5D VAS mit einer MID von 7 vorgelegt [3]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammen mit der bereits im Dossier vorhandenen Auswertung zur MID von 10 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
MONALEESA-2^a					
Morbidität- Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
MID 7	334	30,4 [27,7; n. b.] 83 (24,9)	334	28,0 [27,6; n. b.] 75 (22,5)	0,99 [0,72; 1,36] 0,946
MID 10	334	n. e. [30,4; n. b.] 80 (24,0)	334	28,0 [27,6; n. b.] 72 (21,6)	0,99 [0,72; 1,37] 0,960
a: Datenschnitt: 04.01.2017					
b: Die Verschlechterung des Scores wurde als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.					
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich sowohl bei einer MID von 7 als auch bei einer MID von 10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies entspricht den Ergebnissen der in der Dossierbewertung präsentierten Analyse der Mittelwertdifferenzen [1]. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3 Subgruppe hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting

Das für die Nutzenbewertung relevante Subgruppenmerkmal hormonale Therapie im (neo-)adjuvanten Setting (nicht steroidale Aromatasehemmer und andere versus Tamoxifen versus keine) konnte in der Dossierbewertung nicht betrachtet werden, da keine Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten vorlagen. In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU die p-Werte der Interaktionstests für dieses Subgruppenmerkmal nachgeliefert [3]. Es liegt für keinen der Endpunkte eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vor. Daher werden, wie bereits in der Dossierbewertung, keine Subgruppen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ribociclib aus der Dossierbewertung A17-45 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ribociclib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-45 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: In der relevanten Studie wurde Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen. Es wurden Patientinnen im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen) und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder anderen Krankheitsstadien übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-45 [online]. 13.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 567). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-45_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Novartis Pharma. Ribociclib (Kisqali): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/311/>.
3. Novartis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 567: Ribociclib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-45 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/311/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and Quality of Life Outcomes 2007; 5: 70.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu spezifischen UE

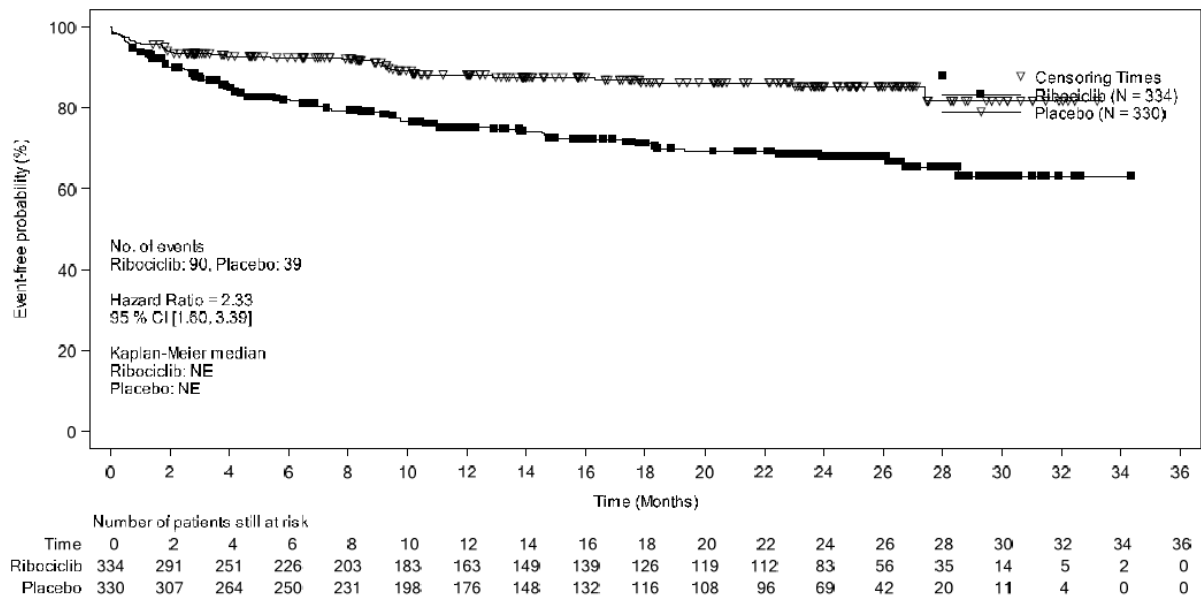


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen; Endpunkt spezifische UE SOC Augenerkrankungen (UE); Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017

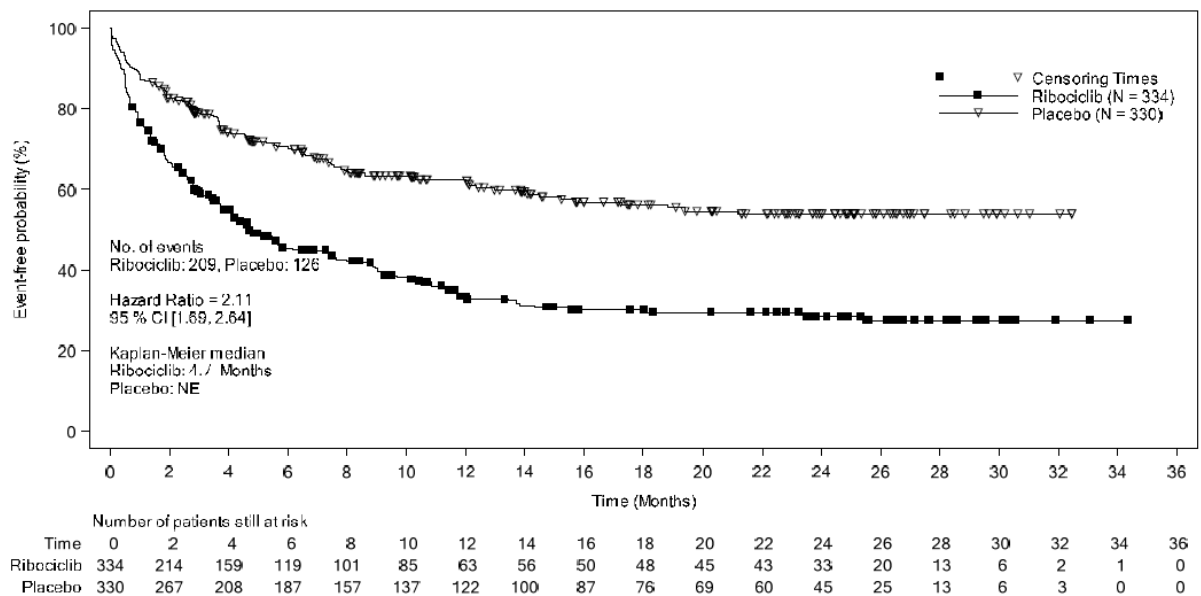


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen; Endpunkt spezifische UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE); Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017

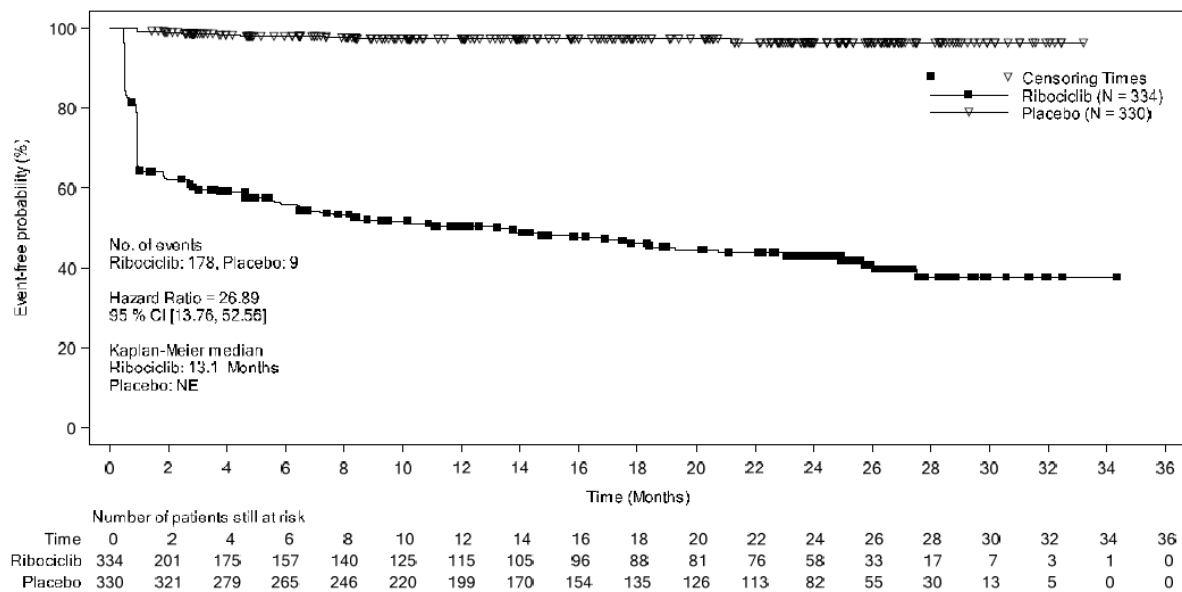


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen; Endpunkt spezifische UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE); Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017

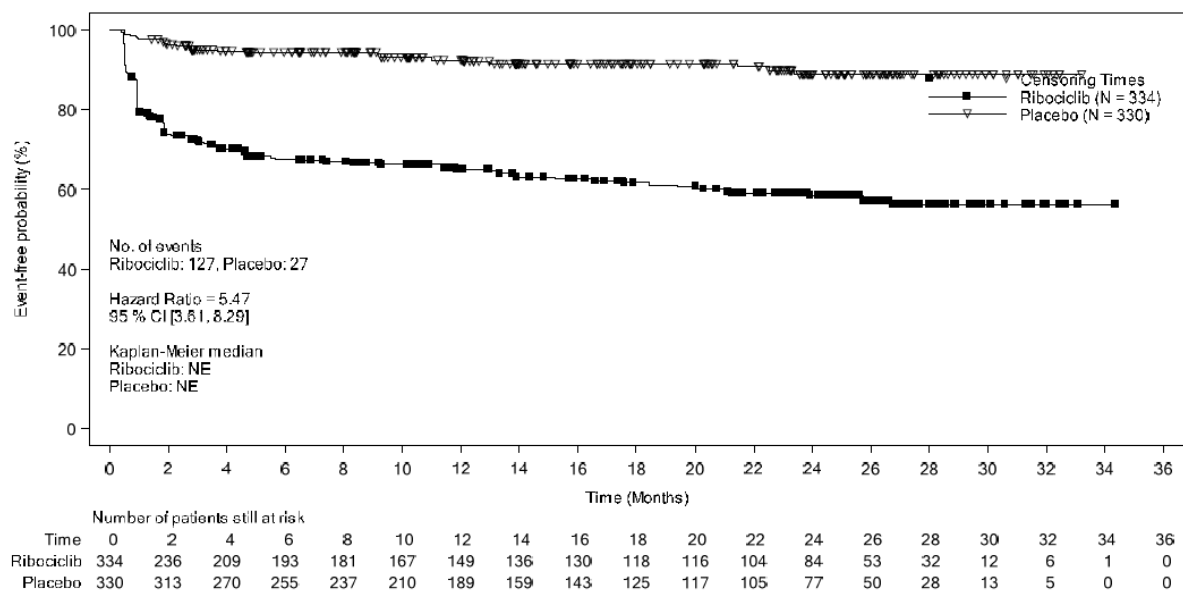


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen; Endpunkt spezifische UE SOC Untersuchungen (schwere UE); Studie MONALEESA-2, Datenschnitt 04.01.2017

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand

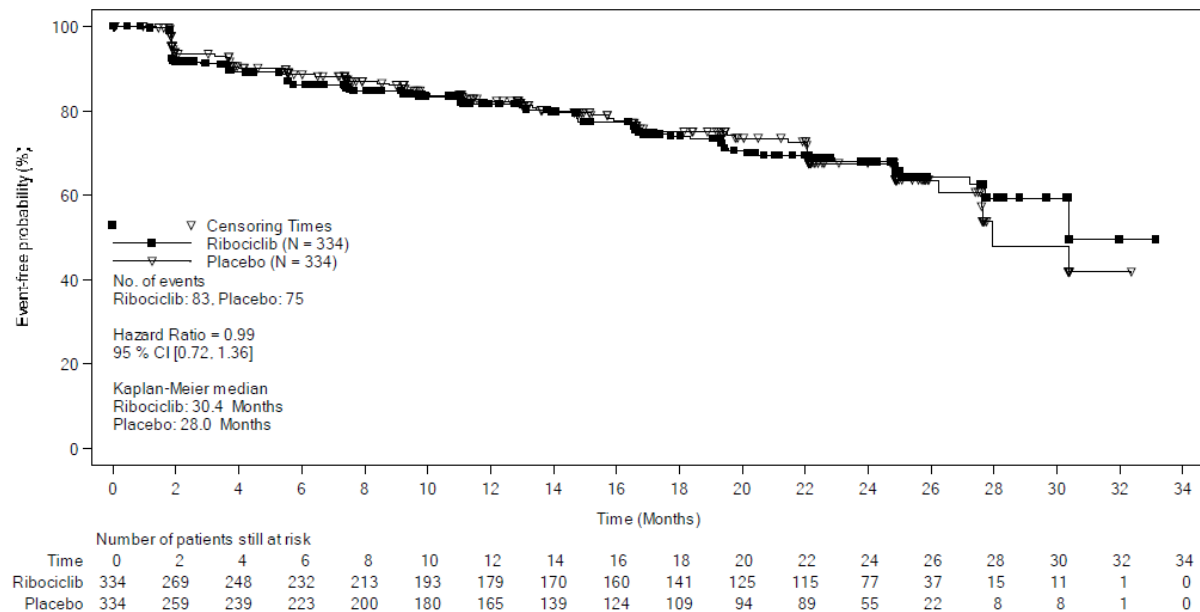


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand; Endpunkt EQ-5D VAS MID 7; Studie MONAELLSA-2, Datenschnitt 04.01.2017

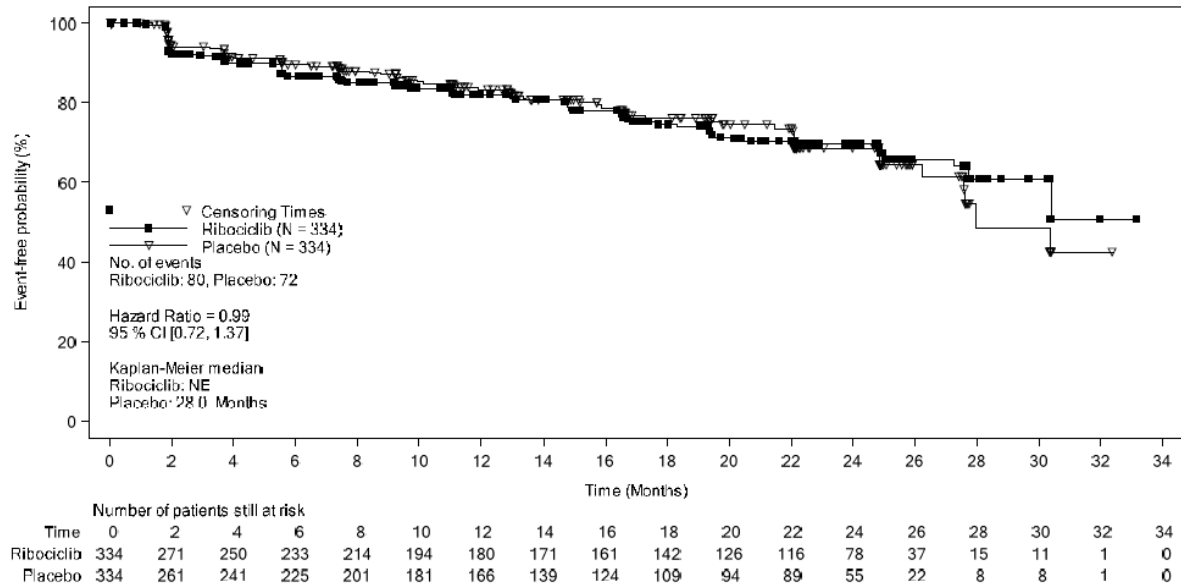


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand; Endpunkt EQ-5D VAS MID 10; Studie MONAELLSA-2, Datenschnitt 04.01.2017