



IQWiG-Berichte – Nr. 951

**Ribociclib  
(Mammakarzinom,  
Kombination mit einem  
Aromatasehemmer) –  
Addendum zum Auftrag A20-21**

**Addendum**

Auftrag: A20-57  
Version: 1.0  
Stand: 30.07.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Addendum zum Auftrag A20-21

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

06.07.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-57

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Daniela Preukschat
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Anke Schulz

**Schlagwörter:** Ribociclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT01958021

**Keywords:** Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01958021

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Studiencharakteristika .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse (Endpunktebene) .....</b>	<b>3</b>
2.2.1 Endpunktkategorie für Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	4
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>
<b>Anhang A – Angaben zum Studienverlauf .....</b>	<b>6</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol .....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität – stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	3
Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation MONALEESA-2 .....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
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 06.07.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-21 (Ribociclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-2 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen wird.

In der Dossierbewertung A20-21 wurde angemerkt, dass für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D]) eine relevante Auswertung fehlt sowie die Dokumentation zum methodischen Vorgehen für das angewandte gemischte Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unzureichend ist. Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) diese fehlende Analyse nachgereicht. Außerdem hat der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung weitere Angaben zum methodischen Vorgehen und zu den berücksichtigten Patientenzahlen in den MMRM-Analysen nachgereicht [3,4]. Des Weiteren wurde in der Dossierbewertung A20-21 auf die fehlenden Angaben zur Behandlungsdauer und fehlende Informationen zur Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs hingewiesen, auch hierzu hat der pU mit seiner Stellungnahme Daten nachgereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser durch den pU vorgelegten zusätzlichen Auswertungen und Informationen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5] beauftragt.

- Studiencharakteristika für die Studie MONALEESA-2:
  - Analyse der Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation inklusive der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven
- Ergebnisse für in die Bewertung eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studie MONALEESA-2:
  - Auswertungen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert / Analyse der Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analysen) zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
  - Angaben zu jeglichen unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden UE (SUEs) und schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad 3–4), die zu einem Therapieabbruch führten

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

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-2 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen wird.

### Vorgelegte Analysen

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Im vorliegenden Addendum wird für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für die Betrachtung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert die MMRM-Analyse herangezogen. Die vom pU im Dossier vorgelegten Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung basieren auf nicht validierten Responsekriterien und wurden folglich in der Dossierbewertung A20-21 als nicht verwertbar eingestuft (siehe zur weiteren Erläuterung [1]).

#### *MMRM-Analysen – Dokumentation des pU zum methodischen Vorgehen*

Der pU gibt in seinen nachgereichten Unterlagen an, in den Auswertungen für das MMRM-Modell nur Daten aus dem Zeitraum einzuschließen, in dem noch (mindestens) 50 Patientinnen pro Arm unter Behandlung waren. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Datensituation verwertbar. Grundsätzlich sind jedoch Auswertungen, die alle erhobenen Daten berücksichtigen, zu bevorzugen.

### Verzerrungspotenzial

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials entspricht der Einschätzung in der Dossierbewertung A20-21. Für die dargestellten Ergebnisse zur VAS des EQ-5D gilt die Einschätzung zu den patientenberichteten Endpunkten in der Dossierbewertung A20-21. Demgemäß wird wegen verkürzter Beobachtungszeiten aufgrund potenziell informativer Gründe von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

## 2.1 Studiencharakteristika

### Angaben zum Studienverlauf

Für die Behandlungsdauer lag in der Dossierbewertung A20-21 (Datenschnitt vom 08.05.2019) keine Angabe vor. Die vom pU nachgereichten Daten zur Analyse der Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation lassen eine Abschätzung der Behandlungsdauer zu und sind in Tabelle 1 dargestellt (für die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang A).

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Studie	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
Dauer Studienphase	N = 334	N = 334
Endpunktkategorie		
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>		
Behandlungsdauer[Monate]		
Median [95 %-KI]	20,3 [16,7; 23,9]	13,7 [12,9; 16,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

## 2.2 Ergebnisse (Endpunktebene)

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zum Vergleich von Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs. In der Dossierbewertung A20-21 wird das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) betrachtet, Ergebnisse zu Subgruppen liegen für dieses Addendum für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) jedoch nicht vor.

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

Studie	Ribociclib + Letrozol			Placebo + Letrozol			Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Werte	Mittlere	N	Werte	Mittlere	
Endpunktkategorie		Studien-	Änderung		Studien-	Änderung	MD [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert
Endpunkt		beginn	im Studien-	beginn	im Studien-	verlauf	
		MW	verlauf	MW	verlauf	MW	
		(SD)	[95 %-KI]	(SD)	[95 %-KI]		
<b>MONALEESA-2 (Datenschnitt 08.05.2019)</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	306	k. A.	k. A.	304	k. A.	k. A.	-1,38 [-3,43; 0,67]; 0,187
a. Lineares gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Änderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen. Der ausgegebene Effekt lässt sich als eine Art Mittel über den Studienzeitraum bis zum letzten Zeitpunkt interpretieren, zu dem noch in jedem Arm mindestens 50 Patientinnen unter Behandlung waren. Eine positive Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.							
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala							

## Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### 2.2.1 Endpunktkategorie für Endpunkt Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus den vom pU nachgereichten Daten hervor, dass es sich bei den UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zum Datenschnitt vom 08.05.2019 bei 67 % (n = 44) im Ribociclib + Letrozol-Arm und 53 % (n = 8) im Placebo + Letrozol-Arm um schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) handelt. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird folglich wie schon in der Dossierbewertung A20-21 der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

### 2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer aus der Dossierbewertung A20-21 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-21 und des vorliegenden Addendums.

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

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie MONALEESA-2 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A20-21 [online]. 28.05.2020 [Zugriff: 02.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 917). URL: [https://www.iqwig.de/download/A20-21\\_Ribociclib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-21_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Novartis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 917: Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-21. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/#stellungennahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Ribociclib (D-517, D-518); stenografisches Wortprotokoll [online]. 06.07.2020 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-526/2020-07-06\\_Wortprotokoll\\_Ribociclib\\_D-517.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-526/2020-07-06_Wortprotokoll_Ribociclib_D-517.pdf).
4. Novartis Pharma. Ribociclib (Kisqali): zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung zur Studie MONALEESA-2 [unveröffentlicht]. 2020.
5. Novartis Pharma. Ribociclib (Kisqali): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.02.2020 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/#dossier>.

**Anhang A – Angaben zum Studienverlauf**

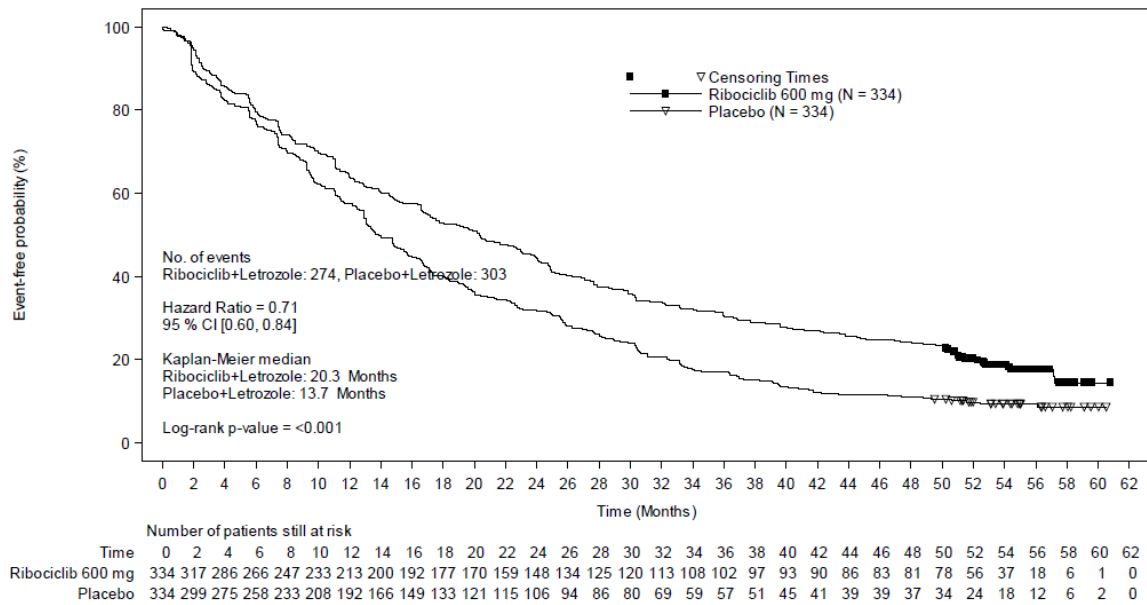


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation MONALEESA-2