



IQWiG-Berichte – Nr. 952

**Ribociclib  
(Mammakarzinom,  
Kombination mit  
Fulvestrant) –**

**Addendum zum Auftrag A20-22**

**Addendum**

Auftrag: A20-58  
Version: 1.0  
Stand: 30.07.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) – Addendum zum Auftrag A20-22

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

06.07.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-58

## **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, NCT02422615

**Keywords:** Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02422615

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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>3</b>
<b>2.1 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für         das fortgeschrittene Stadium .....</b>	<b>4</b>
2.1.1 Studiencharakteristika .....	4
2.1.2 Ergebnisse (Endpunktebene).....	7
2.1.3 Endpunktkategorie für Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	9
<b>2.2 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine         Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten .....</b>	<b>9</b>
2.2.1 Studiencharakteristika .....	9
2.2.2 Ergebnisse auf Endpunktebene.....	12
2.2.3 Endpunktkategorie für Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	13
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>15</b>
<b>Anhang A – Angaben zum Studienverlauf .....</b>	<b>16</b>
<b>Anhang B – Folgetherapien.....</b>	<b>17</b>
<b>Anhang C – BPI-SF – Responderanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung um         ≥ 10 % .....</b>	<b>21</b>
<b>Anhang D – Ergebnisse zur Morbidität für die Gesamtpopulation .....</b>	<b>23</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) .....	5
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium).....	8
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten).....	10
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten).....	12
Tabelle 5: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	16
Tabelle 7: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$ der Patientinnen mit Abbruch der Therapie in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium).....	17
Tabelle 8: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$ der Patientinnen mit Abbruch der Therapie in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten).....	19
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium).....	21
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten).....	22
Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation) .....	23
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität – stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation) .....	24

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Beendigung der  
Studienmedikation MONALEESA-3 (Gesamtpopulation) ..... 16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
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 A20-22 (Ribociclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-3 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant verglichen wird.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die 2 Fragestellungen A1 und B1, für die jeweils eine Teilpopulation der Studie MONALEESA-3 relevant ist.

In der Dossierbewertung A20-22 wurde angemerkt, dass für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D]) und für den Endpunkt Schmerz, operationalisiert als stärkster Schmerz (erhoben mit dem Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]) jeweils relevante Auswertungen fehlen 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) die fehlenden Analysen 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 A20-22 auf weitere fehlende Angaben (u. a. zu Patientencharakteristika) hingewiesen, auch hierzu hat der pU mit seiner Stellungnahme Daten nachgereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5] beauftragt:

- Studiencharakteristika für die Studie MONALEESA-3:
  - Analyse der Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation inklusive der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven
  - Beschreibung der Patientencharakteristika und Folgetherapien auf Wirkstoffebene
- Ergebnisse für in die Bewertung eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studie MONALEESA-3:
  - Auswertungen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert / Analyse der Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analysen) zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)



- Auswertungen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert / MMRM-Analysen für das Item „stärkster Schmerz“ des BPI-SF
- Responderanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10\%$  für den BPI-SF für das Item „stärkster Schmerz“ sowie für Schmerzintensität (Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9 a–g)
- 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 Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie (Fragestellung A1) sowie bei postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-3 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant 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 A20-22 als nicht verwertbar eingestuft (siehe zur weiteren Erläuterung [1]).

#### *Schmerz (BPI-SF)*

Im vorliegenden Addendum wird für den Endpunkt Schmerz (BPI-SF) für die Betrachtung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (in der Studie MONALEESA-3 präspezifiziert) für die verschiedenen Operationalisierungen jeweils die MMRM-Analyse herangezogen. Die Schmerzintensität anhand der BPI-SF Items 3–6 bildet dabei einen gleichgewichteten Durchschnitt verschiedener Schmerzen ab. Von diesen besitzt der von den Patientinnen empfundene stärkste Schmerz (Item 3) eine besondere Bedeutung. Es erscheint daher sinnvoll, die Ergebnisse dieses Items separat darzustellen und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) werden in der vorliegenden Bewertung nur ergänzend dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des BPI-SF Items 3–6 nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sofern sich diskrepante Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen des stärksten Schmerzes (Item 3) ergeben, werden diese diskutiert. Die Beeinträchtigung durch Schmerzen (BPI-SF Items 9 a–g) wird ebenfalls in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

#### *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. Grundsätzlich sind Auswertungen, die alle erhobenen Daten berücksichtigen, zu bevorzugen. Solche Auswertungen liegen für den BPI-SF vor und werden somit für dieses Instrument im vorliegenden Addendum herangezogen. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine Auswertungen vor, in die alle erhobenen Daten eingehen, deshalb wird die Auswertung herangezogen, die in das MMRM-Modell nur Daten aus dem Zeitraum einschließt, in dem noch mindestens 50 Patientinnen pro Arm unter

Behandlung waren. Die Einschränkung des berücksichtigten Zeitraums führt für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) allerdings dazu, dass für Teilpopulation B1 keine Ergebnisse vorliegen, da der Vergleichsarm dieser Teilpopulation nur 39 Patientinnen umfasst. Dies bleibt insofern für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, als dass anhand der Ergebnisse aus Teilpopulation A1 (siehe Tabelle 2) und der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 12) zumindest der Rückschluss möglich ist, dass in Teilpopulation B1 keine signifikanten Effekte zum Nachteil der Intervention für den Endpunkt Gesundheitszustand vorliegen.

### **Weitere Ergebnisse**

Die in der Studie MONALEESA-3 für den BPI-SF ebenfalls präspezifizierten und mit der Stellungnahme nachgereichten Responderanalysen (Zeit bis zu Verschlechterung um  $\geq 10\%$ , siehe Anhang C) werden nicht herangezogen, da der pU keine Nachweise dafür liefert, dass es sich hierbei um ein validiertes Responsekriterium handelt. Insgesamt liegen nun beide in der Studie MONALEESA-3 für den BPI-SF präspezifizierten Analysen vollständig vor. Im vorliegenden Addendum wird wie oben beschrieben für den BPI-SF die Auswertung mittels MMRM-Modell herangezogen.

Die Bewertung im vorliegenden Addendum erfolgt gemäß den 2 Fragestellungen A1 und B1 jeweils für die Teilpopulation A1 und B1 der Studie MONALEESA-3 (Angaben für die Gesamtpopulation werden in Anhang D dargestellt).

### **Verzerrungspotenzial**

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials entspricht der Einschätzung in der Dossierbewertung A20-22 für die Teilpopulationen A1 und B1. Für die dargestellten Ergebnisse zur VAS des EQ-5D und zum BPI-SF liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da mehr als 10 % der Patientinnen in den Auswertungen fehlen und zudem im weiteren Studienverlauf Ausfälle durch potenziell informative Gründe verursacht werden.

## **2.1 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium**

### **2.1.1 Studiencharakteristika**

#### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der Teilpopulation A1 der Studie MONALEESA-3.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Ribociclib + Fulvestrant</b> <b>N<sup>a</sup> = 374</b>	<b>Placebo + Fulvestrant</b> <b>N<sup>a</sup> = 198</b>
<b>MONALEESA-3</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	63 (11)
Region, n (%)		
Asien	34 (9,1)	14 (7,1)
Europa/Australien <sup>b</sup>	258 (69,0)	143 (72,2)
Lateinamerika	5 (1,3)	3 (1,5)
Nordamerika	59 (15,8)	31 (15,7)
andere	18 (4,8)	7 (3,5)
ECOG-PS, n (%)		
0	232 (62,0)	137 (69,2)
1	141 (37,7)	61 (30,8)
fehlend	1 (0,3)	0 (0)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
II	1 (0,3)	0 (0)
III	3 (0,8)	2 (1,0)
IV	370 (98,9)	196 (99,0)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
de novo	94 (25,1)	42 (21,2)
non de novo	280 (74,9)	156 (78,8)
≤ 12 Monate	9 (2,4)	4 (2,0)
> 12 Monate	271 (72,5)	152 (76,8)
Art der letzten Behandlung, n (%)		
Chemotherapie	12 (3,2)	13 (6,6)
endokrine Therapie	133 (35,6)	76 (38,4)
Radiotherapie	106 (28,3)	59 (29,8)
Operation (nicht Biopsie)	60 (16,0)	35 (17,7)
andere	0 (0)	1 (0,5)
Setting der letzten Behandlung, n (%)		
adjuvant	197 (52,7)	111 (56,1)
neoadjuvant	3 (0,8)	2 (1,0)
therapeutisch	6 (1,6)	7 (3,5)
palliativ	41 (11,0)	20 (10,1)
nicht zutreffend	60 (16,0)	35 (17,7)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Ribociclib + Fulvestrant N <sup>a</sup> = 374	Placebo + Fulvestrant N <sup>a</sup> = 198
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Weichgewebe	16 (4,3)	11 (5,6)
Brust	2 (0,5)	1 (0,5)
Knochen	277 (74,1)	144 (72,7)
nur Knochen	86 (23,0)	41 (20,7)
viszeral	218 (58,3)	122 (61,6)
Lunge	114 (30,5)	61 (30,8)
Leber	91 (24,3)	49 (24,7)
Lunge oder Leber	177 (47,3)	100 (50,5)
ZNS	6 (1,6)	2 (1,0)
andere	72 (19,3)	44 (22,2)
Haut	18 (4,8)	5 (2,5)
Lymphknoten	159 (42,5)	94 (47,5)
keine	5 (1,3)	0 (0)
Therapieabbruch <sup>c</sup> , n (%)	276 (73,8 <sup>d</sup> )	169 (85,4 <sup>d</sup> )
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen; keine Angabe, ob diese der Anzahl randomisierter Patientinnen entspricht  b. Es liegen keine Angaben getrennt für Europa und Australien vor.  c. Abbruch der gesamten Studienmedikation; Datenschnitt 03.06.2019; keine Angabe vorhanden, ob Todesfälle enthalten sind oder zu Patientinnen, die die Therapie nicht antraten; keine Angabe von Gründen für einen Therapieabbruch für die Teilpopulation A1 vorhanden; in der Gesamtpopulation war für beide Behandlungsarme eine Krankheitsprogression der Hauptgrund für einen Therapieabbruch  d. eigene Berechnung</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

### Angaben zum Studienverlauf

Für die Behandlungsdauer lag in der Dossierbewertung A20-22 (Datenschnitt vom 03.06.2019) keine Angabe vor. Die vom pU nachgereichten Daten zur Analyse der Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation für die Gesamtpopulation (siehe Anhang A) lassen eine Abschätzung der Behandlungsdauer für die Gesamtpopulation zu. Der pU hat jedoch keine Angaben zu den beiden Teilpopulationen A1 und B1 vorgelegt.

### **Angaben zu Folgetherapien**

Eine Darstellung jeglicher antineoplastischeren Folgetherapien nach Art der Therapie für die Teilpopulation A1 findet sich bereits in der Dossierbewertung A20-22. Eine detaillierte Auflistung der verabreichten Wirkstoffe in Teilpopulation A1 ist in Anhang B dargestellt.

#### **2.1.2 Ergebnisse (Endpunktebene)**

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Schmerz (BPI-SF) zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs zusammen. In der Dossierbewertung A20-22 wird das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) betrachtet, Ergebnisse zu Subgruppen liegen für dieses Addendum für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Schmerz (BPI-SF) jedoch nicht vor.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant			Placebo + Fulvestrant			Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant MD [95 %-KI] <sup>b, c</sup> ; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW [95 %-KI]	
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	330	k. A.	k. A.	174	k. A.	k. A.	-1,44 [-4,15; 1,28]; 0,299
Schmerz (BPI-SF)							
stärkster Schmerz (Item 3)	329	3,3 (2,9)	k. A.	172	2,7 (2,8)	k. A.	-0,16 [-0,53; 0,22]; 0,405
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9 a–g)	329	2,2 (2,4)	k. A.	172	1,8 (2,4)	k. A.	0,01 [-0,30; 0,33]; 0,936
<i>ergänzend dargestellt:</i>							
Schmerzintensität (Items 3–6)	329	2,5 (2,2)	k. A.	172	2,1 (2,1)	k. A.	-0,09 [-0,39; 0,20]; 0,526
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Schmerz (BPI-SF) bei Studienbeginn beruhen auf 348 Patientinnen im Interventionsarm und 183 Patientinnen im Kontrollarm.</p> <p>b. EQ-5D VAS: 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.</p> <p>c. BPI-SF: lineares gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Änderung gegenüber Studienbeginn 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 gesamten Studienzeitraum interpretieren. Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen; eine negative Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.</p>							
<p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS visuelle Analogskala</p>							

**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 + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Schmerz (BPI-SF)*****Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)***

Für den Endpunkt Schmerz, ausgewertet anhand des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g)***

Für die Beeinträchtigung durch den Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**2.1.3 Endpunktkategorie für Endpunkt Abbruch wegen UEs**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus den vom pU nachgereichten Daten hervor, dass es sich in der Teilpopulation A1 bei den UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zum Datenschnitt vom 03.06.2019 bei 53 % (n = 31) im Ribociclib + Fulvestrant-Arm und 69 % (n = 9) im Placebo + Fulvestrant-Arm um schwere UEs (CTCAE-Grad3–4) handelt. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird folglich wie bereits in der Dossierbewertung A20-22 der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

**2.2 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten****2.2.1 Studiencharakteristika****Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der Teilpopulation B1 der Studie MONALEESA-3.



Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Ribociclib + Fulvestrant</b> <b>N<sup>a</sup> = 100</b>	<b>Placebo + Fulvestrant</b> <b>N<sup>a</sup> = 39</b>
<b>MONALEESA-3</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (9)	62 (11)
Region, n (%)		
Asien	6 (6,0)	2 (5,1)
Europa/Australien	81 (81,0)	26 (66,7)
Lateinamerika	1 (1,0)	0 (0)
Nordamerika	9 (9,0)	11 (28,2)
andere	3 (3,0)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)		
0	71 (71,0)	19 (48,7)
1	29 (29,0)	20 (51,3)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
II	1 (1,0)	0 (0)
IV	99 (99,0)	39 (100,0)
krankheitsfreies Intervall, n (%)		
de novo	2 (2,0)	0 (0)
non de novo	98 (98,0)	39 (100,0)
≤ 12 Monate	13 (13,0)	5 (12,8)
> 12 Monate	85 (85,0)	34 (87,2)
Art der letzten Behandlung, n (%)		
Chemotherapie	1 (1,0)	0 (0)
endokrine Therapie	66 (66,0)	22 (56,4)
zielgerichtete Therapie	2 (2,0)	2 (5,1)
Radiotherapie	25 (25,0)	14 (35,9)
Operation (nicht Biopsie)	6 (6,0)	2 (5,1)
andere	4 (4,0)	0 (0)
Setting der letzten Behandlung, n (%)		
adjuvant	1 (1,0)	0 (0)
therapeutisch	71 (71,0)	26 (66,7)
palliativ	22 (22,0)	11 (28,2)
nicht zutreffend	6 (6,0)	2 (5,1)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Ribociclib + Fulvestrant N <sup>a</sup> = 100	Placebo + Fulvestrant N <sup>a</sup> = 39
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Weichgewebe	7 (7,0)	2 (5,1)
Brust	1 (1,0)	0 (0)
Knochen	86 (86,0)	34 (87,2)
nur Knochen	13 (13,0)	9 (23,1)
viszeral	70 (70,0)	23 (59,0)
Lunge	29 (29,0)	11 (28,2)
Leber	41 (41,0)	13 (33,3)
Lunge oder Leber	60 (60,0)	20 (51,3)
andere	28 (28,0)	8 (20,5)
Haut	2 (2,0)	3 (7,7)
Lymphknoten	41 (41,0)	20 (51,3)
Therapieabbruch <sup>b</sup> , n (%)	80 (80,0 <sup>c</sup> )	37 (94,9 <sup>c</sup> )
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen; keine Angabe, ob diese der Anzahl randomisierter Patientinnen entspricht		
b. Abbruch der gesamten Studienmedikation; Datenschnitt 03.06.2019; keine Angabe vorhanden, ob Todesfälle enthalten sind oder zu Patientinnen, die die Therapie nicht antraten; keine Angabe von Gründen für einen Therapieabbruch für die Teilpopulation B1 vorhanden; in der Gesamtpopulation war für beide Behandlungsarme eine Krankheitsprogression der Hauptgrund für einen Therapieabbruch		
c. eigene Berechnung		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

### Angaben zum Studienverlauf

Für die Behandlungsdauer lag in der Dossierbewertung A20-22 (Datenschnitt vom 03.06.2019) keine Angabe vor. Die vom pU nachgereichten Daten zur Analyse der Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation für die Gesamtpopulation (siehe Anhang A) lassen eine Abschätzung der Behandlungsdauer für die Gesamtpopulation zu. Der pU hat jedoch keine Angaben zu den beiden Teilpopulationen A1 und B1 vorgelegt.

### Angaben zu Folgetherapien

Eine Darstellung jeglicher antineoplastischeren Folgetherapien nach Art der Therapie für die Teilpopulation B1 findet sich bereits in der Dossierbewertung A20-22. Eine detaillierte Auflistung der verabreichten Wirkstoffe in Teilpopulation B1 ist in Anhang B dargestellt.

## 2.2.2 Ergebnisse auf Endpunktebene

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Schmerz (BPI-SF) zum Vergleich von Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs zusammen. In der Dossierbewertung A20-22 wird das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) betrachtet, Ergebnisse zu Subgruppen liegen für dieses Addendum für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Schmerz (BPI-SF) jedoch nicht vor.

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant			Placebo + Fulvestrant			Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW [95 %-KI]	
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	keine Daten vorhanden <sup>c</sup>						
Schmerz (BPI-SF)							
stärkster Schmerz (Item 3)	82	2,2 (2,4)	k. A.	30	3,8 (2,7)	k. A.	-0,77 [-1,62; 0,09] 0,080
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9 a–g)	82	1,4 (2,0)	k. A.	30	2,5 (2,1)	k. A.	-0,58 [-1,24; 0,08]; 0,086
<i>ergänzend dargestellt:</i>							
Schmerzintensität (Items 3–6)	82	1,8 (1,8)	k. A.	30	3,1 (2,0)	k. A.	-0,35 [-1,04; 0,33]; 0,310
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn beruhen auf 89 Patientinnen im Interventionsarm und 35 Patientinnen im Kontrollarm.</p> <p>b. BPI-SF: lineares gemischtes Modell für wiederholte Messungen mit Änderung gegenüber Studienbeginn 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 gesamten Studienzeitraum interpretieren. Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen; eine negative Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.</p> <p>c. Der pU gibt an, nur Daten von Zeitpunkten in die Auswertung einzubeziehen, zu denen noch in jedem Arm mindestens 50 Patientinnen unter Behandlung waren. Diese Voraussetzung ist bereits durch die Größe der Population im Vergleichsarm (n = 39) für die Teilpopulation B1 per se nicht erfüllbar.</p>							
<p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS visuelle Analogskala</p>							

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

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

**Schmerz (BPI-SF)*****Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)***

Für den Endpunkt Schmerz, ausgewertet anhand des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g)***

Für die Beeinträchtigung durch den Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**2.2.3 Endpunktkategorie für Endpunkt Abbruch wegen UEs**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus den vom pU nachgereichten Daten hervor, dass es sich in der Teilpopulation B1 bei den UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zum Datenschnitt vom 03.06.2019 bei 71 % (n = 17) im Ribociclib + Fulvestrant-Arm und 50 % (n = 1) im Placebo + Fulvestrant-Arm um schwere UEs (CTCAE-Grad3–4) handelt. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird folglich wie bereits in der Dossierbewertung A20-22 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 Fulvestrant aus der Dossierbewertung A20-22 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-22 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs<sup>b</sup></b>		
A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <sup>d</sup>
B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>oder</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>oder</li> <li>▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung<sup>c</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</li> <li>oder</li> <li>▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</li> <li>oder</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant als Vergleich zu berücksichtigen.</p> <p>d. Die Studie MONALEESA-3 enthält ausschließlich Daten zum Vergleich gegenüber Fulvestrant. Zudem waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen mit einem ECOG-PS <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</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A20-22 [online]. 28.05.2020 [Zugriff: 02.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 918). URL: [https://www.iqwig.de/download/A20-22\\_Ribociclib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-22_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Novartis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 918: Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-22. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/#beschluesse> 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/91-1031-527/2020-07-06\\_Wortprotokoll\\_Ribociclib\\_D-518.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-527/2020-07-06_Wortprotokoll_Ribociclib_D-518.pdf).
4. Novartis Pharma. Ribociclib (Kisqali): zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung zur Studie MONALEESA-3 [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/527/#dossier>.

**Anhang A – Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

Studie	Ribociclib + Fulvestrant N = 484	Placebo + Fulvestrant N = 242
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt vom 03.06.2019)</b>		
Behandlungsdauer[Monate]		
Median [95 %-KI]	15,8 [13,1; 19,0]	11,9 [9,8; 14,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

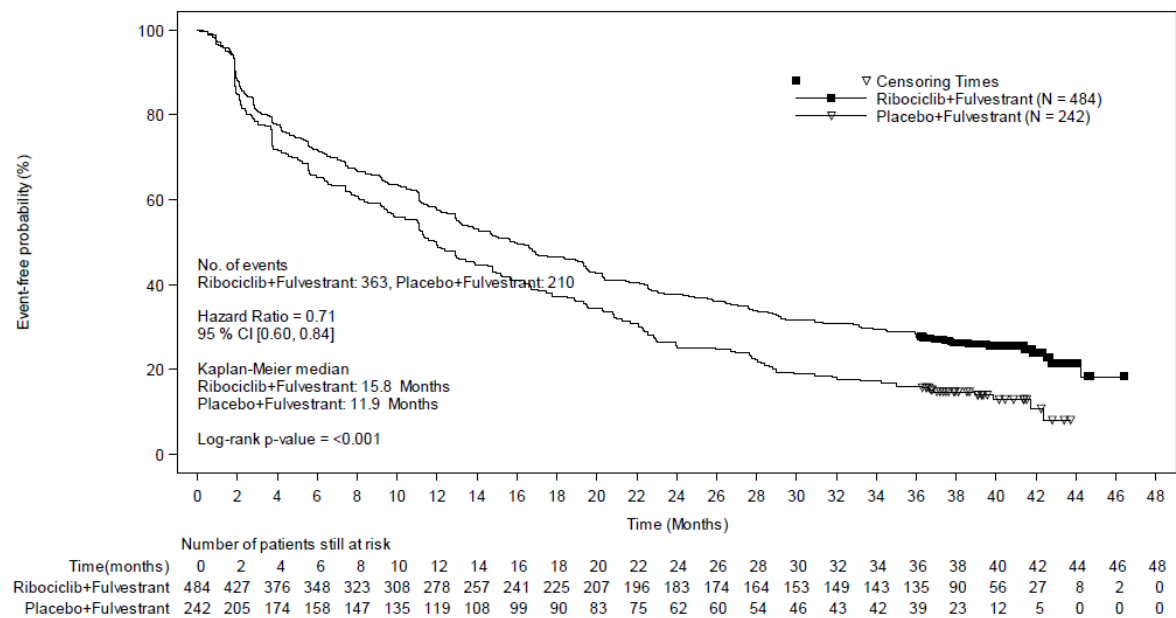


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Beendigung der Studienmedikation MONALEESA-3 (Gesamtpopulation)

**Anhang B – Folgetherapien**

Tabelle 7: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen mit Abbruch der Therapie in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse <sup>a</sup> Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (% <sup>b</sup> )	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 374	Placebo + Fulvestrant N = 198
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)</b>	<b>Anzahl Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben</b>	
	<b>M = 276</b>	<b>M = 169</b>
Gesamt	226 (81,9)	146 (86,4)
Aromatasehemmer	128 (46,4)	89 (52,7)
Exemestan	76 (27,5)	57 (33,7)
Letrozol	63 (22,8)	48 (28,4)
Pyrimidin-Analoga	92 (33,3)	60 (35,5)
Capecitabin	85 (30,8)	53 (31,4)
Proteinkinase-Inhibitoren	87 (31,5)	79 (46,7)
Everolimus	67 (24,3)	51 (30,2)
Palbociclib	24 (8,7)	34 (20,1)
Taxane	75 (27,2)	55 (32,5)
Paclitaxel	56 (20,3)	42 (24,9)
Docetaxel	12 (4,3)	12 (7,1)
selektive Immunsuppressiva	67 (24,3)	51 (30,2)
Everolimus	67 (24,3)	51 (30,2)
Antiöstrogene	57 (20,7)	36 (21,3)
Fulvestrant	38 (13,8)	24 (14,2)
Tamoxifen	18 (6,5)	13 (7,7)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	29 (10,5)	28 (16,6)
Epirubicin	15 (5,4)	11 (6,5)
andere antineoplastische Mittel	28 (10,1)	17 (10,1)
Eribulin	22 (8,0)	12 (7,1)
Vinkaalkaloide und Analoga	24 (8,7)	9 (5,3)
Vinorelbin	16 (5,8)	5 (3,0)
Monoklonale Antikörper	19 (6,9)	18 (10,7)
Bevacizumab	15 (5,4)	14 (8,3)
Stickstofflost-Analoga	18 (6,5)	13 (7,7)
Cyclophosphamid	18 (6,5)	13 (7,7)
Platinhaltige Verbindungen	17 (6,2)	12 (7,1)
Carboplatin	15 (5,4)	8 (4,7)
Antineovaskuläre Mittel	15 (5,4)	14 (8,3)
Bevacizumab	15 (5,4)	14 (8,3)



Tabelle 7: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen mit Abbruch der Therapie in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse <sup>a</sup> Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (% <sup>b</sup> )	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 374	Placebo + Fulvestrant N = 198
a. pharmakologische Wirkstoffklasse gemäß ATC-Klassifikation (codiert nach WHO-DD Version 17.3); Mehrfachzuordnung eines Wirkstoffs in unterschiedliche ATC-Klassen möglich; bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer ATC-Klasse wurde die Patientin in der Zeile Wirkstoffklasse nur 1-mal gezählt b. eigene Berechnung. Anteil der Patientinnen mit Folgetherapie einer Kategorie an Patientinnen, die die Therapie vorzeitig abbrachen  ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie (die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben); M: Anzahl Patientinnen mit Abbruch der Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO-DD: World Health Organization Drug Dictionary		

Tabelle 8: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen mit Abbruch der Therapie in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse <sup>a</sup> Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (% <sup>b</sup> )	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 100	Placebo + Fulvestrant N = 39
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)</b>	<b>Anzahl Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben</b>	
	<b>M = 80</b>	<b>M = 39</b>
Gesamt	64 (80,0)	28 (75,7)
Pyrimidin-Analoga	28 (35,0)	15 (40,5)
Capecitabin	25 (31,3)	15 (40,5)
Aromatasehemmer	25 (31,3)	16 (43,2)
Exemestan	17 (21,3)	12 (32,4)
Letrozol	7 (8,8)	4 (10,8)
Taxane	20 (25,0)	15 (40,5)
Paclitaxel	13 (16,3)	11 (29,7)
Paclitaxel-Albumin	4 (5,0)	4 (10,8)
Antiöstrogene	19 (23,8)	8 (21,6)
Fulvestrant	14 (17,5)	7 (18,9)
Tamoxifen	6 (7,5)	1 (2,7)
Proteinkinase-Inhibitoren	18 (22,5)	15 (40,5)
Everolimus	12 (15,0)	9 (24,3)
Palbociclib	6 (7,5)	8 (21,6)
selektive Immunsuppressiva	12 (15,0)	9 (24,3)
Everolimus	12 (15,0)	9 (24,3)
Vinkaalkaloide und Analoga	11 (13,8)	3 (8,1)
Vinorelbin tartrat	7 (8,8)	2 (5,4)
Vinorelbin	4 (5,0)	1 (2,7)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	10 (12,5)	8 (21,6)
Doxorubicin	6 (7,5)	3 (8,1)
Doxorubicin PEGyliert	2 (2,5)	2 (5,4)
Epirubicin	2 (2,5)	3 (8,1)
andere antineoplastische Mittel	7 (8,8)	0 (0)
Eribulin	5 (6,3)	0 (0)
Monoklonale Antikörper	4 (5,0)	3 (8,1)
Stickstofflost-Analoga	4 (5,0)	3 (8,1)
Cyclophosphamid	4 (5,0)	3 (8,1)
Prüfpräparat	1 (1,3)	3 (8,1)
Prüfpräparat	1 (1,3)	3 (8,1)

Tabelle 8: Angaben zu jeglichen antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen mit Abbruch der Therapie in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse <sup>a</sup> Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (% <sup>b</sup> )	
	Ribociclib + Fulvestrant N = 100	Placebo + Fulvestrant N = 39
a. pharmakologische Wirkstoffklasse gemäß ATC-Klassifikation (codiert nach WHO-DD Version 17.3); Mehrfachzuordnung eines Wirkstoffs in unterschiedliche ATC-Klassen möglich; bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer ATC-Klasse wurde die Patientin in der Zeile Wirkstoffklasse nur 1-mal gezählt b. eigene Berechnung ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie (die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben); M: Anzahl Patientinnen mit Abbruch der Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO-DD: World Health Organization Drug Dictionary		

**Anhang C – BPI-SF – Responderanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  %**

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:  
Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)</b>					
<b>Morbidity (Symptomatik)</b>					
Schmerz (BPI-SF, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>c</sup> )					
stärkster Schmerz (Item 3)	374	n. e. [38,6; n. b.] 85 (22,7)	198	n. e. [36,1; n. b.] 40 (20,2)	0,98 [0,67; 1,43]; 0,936
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9a–g)	374	41,4 [35,9; n. b.] 98 (26,2)	198	42,3 [n. b.] 47 (23,7)	0,94 [0,66; 1,34]; 0,744
<i>ergänzend dargestellt:</i>					
Schmerzintensität (Items 3–6)	374	42,7 [36,1; n. b.] 95 (25,4)	198	35,9 [33,1; n. b.] 55 (27,8)	0,79 [0,57; 1,11]; 0,172
a. Angabe des pU. Nach den Angaben zu den stetigen Auswertungen per MMRM konnten aber höchstens 329 Patientinnen im Interventionsarm und 172 im Kontrollarm Information zur Analyse beitragen					
b. Cox-Modell und Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen.					
c. Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 % wurde als klinisch relevante dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.					
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhielten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)</b>					
<b>Morbidity (Symptomatik)</b>					
Schmerz (BPI-SF, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>c</sup> )					
stärkster Schmerz (Item 3)	100	n. e. [33,3; n. b.] 17 (17,0)	39	16,7 [11,1; n. b.] 13 (33,3)	0,37 [0,18; 0,77]; 0,006
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9a–g)	100	38,6 [32,5; n. b.] 24 (24,0)	39	22,9 [14,9; n. b.] 11 (28,2)	0,61 [0,29; 1,27]; 0,184
<i>ergänzend dargestellt:</i>					
Schmerzintensität (Items 3–6)	100	36,1 [32,5; n. b.] 25 (25,0)	39	22,9 [13,1; n. b.] 11 (28,2)	0,61 [0,29; 1,27]; 0,192
<p>a. Angabe des pU. Nach den Angaben zu den stetigen Auswertungen per MMRM konnten aber höchstens 82 Patientinnen im Interventionsarm und 30 im Kontrollarm Information zur Analyse beigetragen haben.</p> <p>b. Cox-Modell und Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen</p> <p>c. Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 % wurde als klinisch relevante dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

**Anhang D – Ergebnisse zur Morbidität für die Gesamtpopulation**

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)</b>					
<b>Morbidität (Symptomatik)</b>					
Schmerz (BPI-SF, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>c</sup> )					
stärkster Schmerz (Item 3)	484	n. e. 105 (21,7)	242	n. e. [34,9; n. b.] 55 (22,7)	0,81 [0,58; 1,12]; 0,204
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9a–g)	484	39,6 [35,9; n. b.] 125 (25,8)	242	42,3 [35,9; 42,3] 59 (24,4)	0,88 [0,65; 1,20]; 0,427
<i>ergänzend dargestellt:</i>					
Schmerzintensität (Items 3–6)	484	42,7 [36,1; n. b.] 123 (25,4)	242	35,9 [27,6; n. b.] 68 (28,1)	0,76 [0,56; 1,02]; 0,071
a. Angabe des pU. Nach den Angaben zu den stetigen Auswertungen per MMRM konnten aber höchstens 419 Patientinnen im Interventionsarm und 206 im Kontrollarm Information zur Analyse beigetragen haben.					
b. Cox-Modell und Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie vorheriger endokriner Therapie.					
c. Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 % wurde als klinisch relevante dauerhafte Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.					
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität – stetig) – RCT, direkter Vergleich:  
Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant			Placebo + Fulvestrant			Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant MD [95 %-KI] <sup>b, c</sup> ; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW [95 %-KI]	
<b>MONALEESA-3 (Datenschnitt 03.06.2019)</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	422	k. A.	k. A.	209	k. A.	k. A.	-0,55 [-2,91; 1,81]; 0,648
Schmerz (BPI-SF)							
stärkster Schmerz (Item 3)	419	3,1 (2,83)	k. A.	206	2,9 (2,80)	k. A.	-0,31 [-0,64; 0,02]; 0,070
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9 a–g)	419	2,0 (2,33)	k. A.	206	1,9 (2,32)	k. A.	-0,11 [-0,39; 0,17]; 0,442
<i>ergänzend dargestellt:</i>							
Schmerzintensität (Items 3–6)	419	2,4 (2,13)	k. A.	206	2,3 (2,16)	k. A.	-0,18 [-0,44; 0,08]; 0,180
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn beruhen auf 445 Patientinnen im Interventionsarm und 222 Patientinnen im Kontrollarm.</p> <p>b. EQ-5D VAS: lineares gemischtes Modell für wiederholte Messungen mit Änderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie vorheriger endokriner Therapie. 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.</p> <p>c. BPI-SF: lineares gemischtes Modell für wiederholte Messungen mit Änderung gegenüber Studienbeginn als abhängiger Variable, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen sowie vorheriger endokriner Therapie. Der ausgegebene Effekt lässt sich als eine Art Mittel über den gesamten Studienzeitraum interpretieren. Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen; eine negative Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.</p>							
<p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS visuelle Analogskala</p>							