

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	06. Mai 2019
Stellungnahme zu	Ribociclib (Mammakarzinom), Nr. 752, A19-06, Version 1.0, Stand: 11.04.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2013 lag die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei 71.600 Frauen und 700 Männern. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 bei 64,3 Jahren für Frauen und 69,9 Jahren für Männer (1).</p> <p>Im Jahr 2020 werden 77.600 Neuerkrankungen in Deutschland erwartet (1).</p> <p>Für die systemische Behandlung von Mammakarzinomen ist die Einteilung des Mammakarzinoms nach Hormonrezeptorstatus (HR) (positiv und negativ) und nach Expression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) relevant.</p> <p>Als Primärtherapie bei metastasierter oder lokal inoperabler Erkrankung erhalten HR-positiv-Patientinnen in der Regel eine endokrine Therapie. Eine initiale Chemotherapie erfolgt nur bei akut bedrohlicher viszeraler Metastasierung (2-4). Die endokrine Therapie beinhaltet bei prämenopausalen Frauen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion kombiniert mit Tamoxifen, in der Postmenopause eine Behandlung mit einem Aromatasehemmer oder mit Tamoxifen.</p> <p>Wenn auf die initiale endokrine Therapie keine Refraktärität bestand, folgt bei Progression eine endokrine Zweitlinientherapie, diese erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie mit Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Ful-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vestrant oder Exemestan (ggf. kombiniert mit Everolimus). Bei prämenopausalen Patientinnen wird die zusätzliche Suppression der Ovarialfunktion weitergeführt.</p> <p>Ribociclib ist ein selektiver, reversibler Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin D-cyclin-dependent kinase, CDK) 4 und 6. CDK 4/6 bewirken eine starke Phosphorylierung des physiologischerweise antiproliferativ wirkenden Retinoblastomproteins. Dies hat zur Folge, dass Transkriptionsfaktoren aktiv werden, welche die Zelle von der G₁- in die S-Phase bringen und somit die DNA-Replikation initiieren. Die Hemmung von CDK 4/6 führt somit zu einer Proliferationshemmung in der G₁-Phase des Zellzyklus (5).</p> <p>Ribociclib ist angezeigt</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung von Frauen mit HR-positiv, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden (5). <p>Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt im Zuge einer Erweiterung des Anwendungsgebietes von Ribociclib auch auf prä- und perimenopausale Patientinnen sowie auf endokrine Folgetherapien (6).</p> <p>Die Erstbewertung von Ribociclib für das bisherige Anwendungsgebiet im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte im März 2018. Der G-BA sah für Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol einen Zusatznutzen als nicht belegt an (7).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S.4-5	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Menopausenstatus der Patientinnen vier verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche ZVT festgelegt. Daraus ergeben sich vier Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die jeweils die Kombination von Ribociclib mit Aromatasehemmern sowie die Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant umfassen. Die Fragestellungen sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib</p> <table border="1" data-bbox="331 823 1296 1241"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 823 472 890">Fragestellung</th> <th data-bbox="472 823 831 890">Indikation</th> <th data-bbox="831 823 1296 890">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 890 1296 951">Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 951 472 1054">A1</td> <td data-bbox="472 951 831 1054">postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie ▪ in Kombination mit Fulvestrant</td> <td data-bbox="831 951 1296 1054">Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1054 472 1241">A2</td> <td data-bbox="472 1054 831 1241">prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer</td> <td data-bbox="831 1054 1296 1241">Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b			A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie ▪ in Kombination mit Fulvestrant	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind	A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a												
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs^b														
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie ▪ in Kombination mit Fulvestrant	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind												
A2	prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	B1	<p>postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer 	<p>eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^c <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist 	
	B2	<p>prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit Fulvestrant ▪ in Kombination mit Aromatasehemmer 	<p>eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung^d</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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: Es wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet B2 eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analagon weitergeführt wird. Die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird im Anwendungsgebiet B2 nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet. Zudem sind die Gestagene explizit nur zur palliativen Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; HER2: humaner epidermaler Wachstumsrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p> <p>A1: Die Auswahl von Fulvestrant als ZVT ist für die AkdÄ nachvollziehbar, da Patientinnen nach einer adjuvanten Therapie, die mehr als zwölf Monate zurückliegt, auch nach Festlegung durch den G-BA als nicht vorbehandelt gelten.</p> <p>A2: Fulvestrant ist für prä-/perimenopausale Patientinnen nicht zugelassen. Patientinnen unter Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal anzusehen ist für die AkdÄ plausibel. Ob jedoch die Therapieergebnisse bei Patientinnen mit natürlicher Menopause 1:1 auf die (jüngeren) Patientinnen mit Menopause durch Ausschaltung der Ovarialfunktion übertragbar sind, ist nicht belegt.</p> <p>Die Kontrollgruppe Placebo + Letrozol in der MONALEESA-7-Studie entspricht nicht der festgelegten ZVT. Daher stimmt die AkdÄ der Bewertung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 48	<p>des IQWiG zu, dass keine ausreichenden Daten zur Beantwortung der Fragestellung A2 vorliegen.</p> <p>B1: Die Auswahl von Fulvestrant als einzigen Komparator, unabhängig von einer Antiöstrogen-Vortherapie, schränkt nach Einschätzung der AkdÄ die Aussagekraft der MONALEESA-3-Studie für diese Fragestellung ein. (siehe auch unten unter „Kritik der Studie“).</p> <p>B2: Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 23, 48, 50, 60	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>MONALEESA-3-Studie (6)</p> <p>Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), in der eine Kombination aus Ribociclib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant in einer 2:1 Randomisierung verglichen wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 726 postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Lungen- und Lebermetastasen (ja/nein) und vorheriger endokriner Therapie (siehe unten).</p> <p>Voraussetzung für die Aufnahme war, dass die Patientinnen mit höchstens einer endokrinen Therapie im fortgeschrittenen Stadium vorbehandelt waren. Es konnten sowohl Frauen eingeschlossen werden, die bereits eine (neo)adjuvante endokrine Therapie für das frühe Krankheitsstadium und maximal eine endokrine Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten hatten, als auch Frauen, die als erste endokrine Therapie eine Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten hatten. Der Tumor sollte für eine Resektion oder eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein. Die Patientinnen mussten zudem zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder 1 haben. Für die Bewertung des Zusatznutzens ist nur eine Teilpopulation der Studie MONALEESA-3 relevant (Teilpopulation A1).</p> <p>Gemäß Fachinformation wird Fulvestrant bei Patientinnen angewendet, die noch keine endokrine Therapie erhalten haben sowie bei Patientinnen, die während oder nach adjuvanter Therapie mit einem Antiöstrogen ein Rezidiv erlitten haben (5;8). Dies trifft auf 99 Patientinnen (77 %) im Vergleichsarm der Teilpopulation A1 zu. Im Vergleichsarm wurden 29 Patientinnen (22 %) zuvor mit einem Aromatasehemmer vorbehandelt. Für diese waren die Voraussetzungen für eine Fulvestrant-Therapie nicht gegeben. Der G-BA hat allerdings Fulvestrant in dieser Therapiesituation ohne Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Daher wird die gesamte Teilpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen.</p> <p>Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen (drei Wochen Einnahme, eine Woche Pause) bis zur Krankheitsprogression. Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe wurden, abgesehen von der oben dargestellten Vorbehandlungssituation, gemäß der aktuellen Fach-/Produktinformation verabreicht (5;8). Ein Wechsel der Behandlungen, insbesondere von Placebo zu Ribociclib, war nicht möglich.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS), Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>MONALEESA-7-Studie (6)</p> <p>Es handelt sich um eine RCT, in der eine Kombination aus Ribociclib + nicht steroidaler Aromatasehemmer (NSAI) oder Ribociclib + Tamoxifen mit Placebo + NSAI oder Placebo + Tamoxifen verglichen wurde. Eingeschlossen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden insgesamt 672 prä- oder perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- oder Lungenmetastasen (ja/nein), vorheriger Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung (ja/nein) sowie endokrinem Kombinationspartner (Tamoxifen + Goserelin oder NSA1 + Goserelin). Der Tumor sollte für eine Resektion oder eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein. Die Patientinnen mussten zudem zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1 haben.</p> <p>Beide Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gesponsort.</p>	
	<p><u>Kritik an der Studie MONALEESA-3</u></p> <p>In der Studie MONALEESA-3 war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Fulvestrant per Studienprotokoll vorgegeben. Die Studie war im Vergleichsarm mit Fulvestrant somit auf eine einzige Therapieoption festgelegt, während die vom G-BA für postmenopausale Frauen festgelegte ZVT neben Fulvestrant – mit den genannten Limitationen – mehrere zugelassene und in den Leitlinien empfohlene Therapieoptionen umfasst.</p> <p>Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz bei Patientinnen mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogentherapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie vor. Entsprechenden Anträge auf eine Zulassungserweiterung für Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern wurden bisher von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) aufgrund eines als nicht positiv beurteilten Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgelehnt (8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S.90, Tab. 35, Fußnote d</p>	<p>In den Leitlinien wird Fulvestrant jedoch neben weiteren Wirkstoffen, z. B. Tamoxifen, als eine Behandlungsoption auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern für postmenopausale Frauen explizit empfohlen.</p> <p>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 im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigt, Fulvestrant als Vergleich zu berücksichtigen (9).</p> <p>Die AkdÄ schließt sich daher dem Vorgehen des IQWiG an, eine Auswertung für die gesamte Teilpopulation der Fragestellung B1 durchzuführen – auch wenn dies nicht der Zulassung entspricht.</p> <p>Der primäre Endpunkt war das PFS. Der entscheidende patientenrelevante Endpunkt ist das OS. Eine Korrelation zwischen PFS und OS ist für das metastasierte Mammakarzinom nicht eindeutig erwiesen (10-12). Berücksichtigt werden muss, dass Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem Mammakarzinom mehrere sequentielle Behandlungsoptionen nach Progress haben, die die Korrelation zwischen PFS und OS bzw. das Post-Progression Survival beeinflussen können (10).</p> <p>Die Erhebung der Patient Reported Outcomes (PRO) erfolgte anhand der Instrumente EORTC QLQ-C23 und EORTC QLQ-BR30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, breast cancer specific module 23 and 30). Die Fragebögen wurden jedoch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht am ersten Tag eines Zyklus verteilt, sondern nach einer Woche Therapiepause. Da viele Items dieser Instrumente nach dem Befinden in der vorangegangenen (therapiefreien) Woche fragen, ist bei der Bewertung des Einflusses von Nebenwirkungen auf die Lebensqualität von einer Verzerrung auszugehen.</p>	
	<p><u>Studiendesign</u> Studien MONALEESA-3 und -7 Es handelt sich um doppelblinde, placebokontrollierte RCTs, bei denen eine effektive Verblindung aufgrund der Hämatotoxizität von Ribociclib nicht möglich ist.</p> <p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Es wurden sehr unterschiedliche Gruppen eingeschlossen – von echter Erstlinientherapie bei Primärdiagnose im metastasierten Stadium bis zur Drittlinientherapie nach stattgehabter adjuvanter Therapie und erster Therapie im fortgeschrittenen Stadium.</p> <p><u>Studiendauer</u> Die Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer unterscheiden sich zwischen den Behandlungsarmen trotz des erheblichen PFS-Unterschiedes nur mäßig: MONALEESA-3-Studie: 13,3 vs. 11,9 Monate MONALEESA-7-Studie: 14,4 vs. 11,2 Monate</p> <p><u>Messinstrumente</u> Die Daten zur Morbidität und zu PRO wurden alle acht Wochen – also jeweils am Ende einer Ribociclib-/Placebo-Einnahmepause erhoben. Dieser</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeitpunkt spiegelt aus Sicht der AkdÄ nicht die Situation unter Therapie adäquat wider.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 33, 53, 71	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p><u>Fragestellung A1</u></p> <p>Ereignisraten Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 8,0 % vs. 13,2 %; Hazard Ratio (HR) 0,61 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,31–1,17); p = 0,129.</p> <p><u>Fragestellung A2</u></p> <p>Keine verwertbaren Daten.</p> <p><u>Fragestellung B1</u></p> <p>Ereignisraten Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 21,1 % vs. 29,4 %; HR 0,68 (95 % CI 0,44–1,07); p = 0,093.</p> <p>Die Daten für den Endpunkt OS sind noch unreif. Falls die HR im weiteren Verlauf bestätigt würde, könnte dann nach Auffassung der AkdÄ ein Zusatznutzen daraus resultieren.</p> <p><u>Fragestellung B2</u></p> <p>Ereignisraten Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant: 18,0 % vs. 20,0 %; HR 0,89 (95 % CI 0,47–1,71); p = 0,730.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 103–104</p>	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p><u>MONALEESA-3-Studie</u></p> <p>Gesamtpopulation:</p> <p>Zum ersten Datenschnitt im November 2017 traten 210 (43,4 %) PFS-Ereignisse im Ribociclib-/Fulvestrant-Arm vs. 151 (62,4 %) im Placebo-/Fulvestrant-Arm auf. Der Unterschied zwischen beiden Armen war signifikant mit einem Median von 20,5 Monaten (95 % CI 18,5–23,5) vs. 12,8 Monaten (95 % CI 10,9–16,3 Monate) (HR 0,593; 95 % CI 0,480–0,732; $p < 0,001$) (13).</p> <p><u>MONALEESA-7-Studie</u></p> <p>Gesamtpopulation:</p> <p>Zum ersten Datenschnitt im August 2017 traten 131 (39,1 %) PFS-Ereignisse im Ribociclib-/Fulvestrant-Arm vs. 187 (55,5 %) im Placebo-/Fulvestrant-Arm auf. Der Unterschied zwischen beiden Armen war signifikant mit einem Median von 23,8 Monaten (95 % CI 19,2 bis nicht erreicht) vs. 13,0 Monaten (95 % CI 11,0–16,4) (HR 0,55; 95 % CI 0,44–0,69; $p < 0,0001$) (14).</p> <p>Morbidität</p> <p>Es werden keine relevanten Morbiditätsunterschiede beschrieben. Die Datenerhebung am Ende der einnahmefreien Woche führt für Parameter, die von der akuten Toxizität (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Kopfschmerzen) abhängen, zu einem Vergleich von Pause gegen Pause. Relevant ist jedoch das Befinden unter laufender Therapie, die 75 % der Studienzeit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausmacht. Es ist deshalb von einer hohen Verzerrung zugunsten von Ribociclib auszugehen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die im Rahmen der Studie durchgeführte Datenerhebung der PROs am Ende der einnahmefreien Woche könnte ebenfalls bei der Erhebung von Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zu einer Verzerrung geführt haben.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) (Ribociclib vs. Placebo)</p> <p><u>Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)</u></p> <p>Schwere UE (Grad 3–4) treten unter einer Behandlung mit Ribociclib signifikant häufiger auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung A1 Gesamtrate 77,3 % vs. 26,4 % Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 45,0 % vs. 0 %, davon Neutropenie 44,1 % vs. 0 % und Leukopenie 4,6 % vs. 0 %; Infektionen 5,5 % vs. 1,6 %; Gastrointestinaltrakt 6,3 vs. 1,6 %; GPT 9,7 % vs. 0,0 %; Stoffwechsel/Ernährung 8,0 % vs. 5,4 %; Nervensystem 5,0 % vs. 2,3 %; Bewegungsapparat 6,4 % vs. 1,8 %; Gefäßerkrankungen 6,7 % vs. 5,4 %. • Fragestellung B1 Gesamtrate 79,6 % vs. 33,9 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 46,0 % vs. 11,0 %, davon Neutropenie 40,4 % vs. 0 % und Leukopenie 6,4 % vs. 0 %; Infektionen 6,4 % vs. 3,7 %; Allgemeinerkrankungen 4,3 % vs. 1,8 %; Gastrointestinaltrakt 6,4 % vs. 4,6 %; GPT 7,2 % vs. 0,9 %; Atemwege/Brustraum 5,5 % vs. 8,3 %; Gefäßserkrankungen 4,4 % vs. 4,6 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellungen A2 und B2 (Studie MONALEESA-7) Gesamtrate 76,7 % vs. 29,7 % <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung A1 26,1 % vs. 14,0 %, davon Gastrointestinaltrakt 5,0 % vs. 0 % und Infektionen 5,5 % vs. 0,8 % • Fragestellung B1 31,1 % vs. 20,2 %, davon Blut- und Lymphsystem 4,7 % vs. 0 %, Infektionen 6,4 % vs. 4,6 % • Fragestellungen A2 und B2 (Studie MONALEESA-7) Gesamtpopulation 17,9 % vs. 11,6 % <p><u>Spezifische UE</u></p> <p>Unter Ribociclib treten im Vergleich zu Placebo häufiger Leukopenien und Neutropenien, Infekte, gastrointestinale Erkrankungen und eine höhere Hepatotoxizität auf.</p> <p><u>Therapieabbruch aufgrund von UE</u></p> <p>Therapieabbrüche unter Ribociclib treten deutlich häufiger auf.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • MONALEESA-3-Studie Gesamtpopulation: 17,2 % vs. 6,2 %, davon Neutropenie nur 0,4 % vs. 0 %, GPT 4,6 % vs. 0 %. <p><u>Schwere UE CTCAE Grad 5 (Todesfälle)</u></p> <p>Unter und bis 30 Tage nach Abschluss der Studientherapie traten 13 Todesfälle (2,7 %) im Ribociclib-/Fulvestrant-Arm auf, darunter 1,4 % durch Krankheitsprogression. Im Placebo-/Fulvestrant-Arm wurden 8 Todesfälle (3,3 %) registriert, hierunter 2,9 % durch Krankheitsprogression. Nach Abzug der durch Progression bedingten Todesfälle beträgt die Mortalitätsrate unter und unmittelbar nach Studientherapie 1,3 % im Ribociclib-/Fulvestrant-Arm und 0,4 % im Placebo-/Fulvestrant-Arm (13).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 42, 49, 80, 88</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellungen A 1 und B1</p> <p>Die PFS-Daten zeigen einen deutlichen Unterschied zugunsten von Ribociclib, sind aber allein zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Die AkdÄ sieht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hinsichtlich des OS. Eingeschränkt wird die Aussagekraft durch eine kurze Beobachtungsdauer, die niedrige OS-Ereigniszahl und eine fehlende Signifikanz für die Teilpopulationen.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich trotzdem der Auffassung des IQWiG an, einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im OS zu konstatieren für die Fragestellungen A1 und B1, und zwar aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den Teilpopulationen A1 und B1 sowie der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3. Das Ausmaß des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens für den Endpunkt OS ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt wegen der niedrigen Ereigniszahl nicht sicher zu bewerten. Dem steht allerdings eine erheblich höhere Toxizität gegenüber, die sich nicht nur auf die Hämatotoxizität beschränkt, sondern auch zu einer deutlich höheren Abbruchrate im Ribociclib-Arm führte. Die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und mehrerer Morbiditätsdaten ist durch einen Verfahrensfehler (Datenerhebung am Ende der therapiefreien Woche) erheblich zugunsten des Ribociclib-/Fulvestrant-Arms verzerrt und nicht aussagekräftig.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ wird der Zusatznutzen hinsichtlich des OS durch Abwägung gegen die erheblich höhere Toxizität nicht aufgehoben, jedoch vermindert.</p> <p>Fragestellungen A2 und B2 Die AkdÄ sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Ribociclib im Vergleich zur jeweiligen ZVT für die Fragestellungen A1 und B1 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die Fragestellungen A2 und B2 ist ein Zusatznutzen nach Einschätzung der AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt. Da die Daten zum OS noch nicht vollständig vorliegen, sollte nach Vorliegen dieser Auswertungen eine Neubewertung erfolgen. Eine Befristung des Beschlusses sollte bis zur geplanten endgültigen Analyse erfolgen (finaler Datenschnitt nach Eintreten der vorab definierten Zahl von Todesfällen).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO): Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Einzeldateien_deutsch/2017D%2019_%20Endokrine%20und%20zielgerichtete%20Therapie%20metastasiertes%20Mammakarzinom.pdf (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). Guidelines Breast Version 1D. 2017.
3. Harbeck N, Gnant M: Breast cancer. Lancet 2017; 389: 1134-1150.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). Version 3.2018, Stand 25. Oktober 2018.
5. European Medicines Agency (EMA): Kisqali® - Ribociclib: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). London, 17. Dezember 2018.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 752 Ribociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A19-06 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2867/2019-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-430.pdf (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). Köln, Stand: 11. April 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ribociclib: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=25c2abd22f974d1158e34032a128985b&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=da23a8ddd030f5a3&fts_search_list.destHistoryId=98853 (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 12. April 2018.
8. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Faslodex® 250 mg Injektionslösung". Stand: September 2018.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Palbociclib: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=b81a460f6c54288c9a2d782176a4c961&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=116524415f400574&fts_search_list.destHistoryId=40855 (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 16. April 2019.

10. Fischer AH-V, K.; Latimer, N.; Henshall, C.: Extrapolation from progression-free survival to overall survival in oncology: <https://www.ohe.org/publications/extrapolation-progression-free-survival-overall-survival-oncology> (letzter Zugriff: 2. Mai 2019). The Office of Health Economics. London, Dezember 2016.
11. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A: The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1389-1398.
12. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M: Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 2010; 21: 7-12.
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al.: 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: 2465-2472.
14. Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al.: 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: 904-915.