

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

Datum	29. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	<i>Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</i>

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:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. geben wir zur Dossierbewertung A17-45 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare („incurable but treatable“) Erkrankung [1]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) [1].</p> <p>Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlung daher Konsens, dass eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist, sofern keine starke Symptomatik besteht oder eine viszerale Krise droht [1–4].</p> <p>Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen, Fulvestrant) eingesetzt werden. Eine endokrine Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer kann durch Einsatz von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) in der Wirksamkeit gesteigert werden [5, 6]. Diese überlegene Wirksamkeit in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie erhaltener Lebensqualität haben zur Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen geführt [1–4]</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens des CDK4/6 Inhibitors Ribociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder meta-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stasiertem Brustkrebs.</p> <p>So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Mortalität</p> <p><i>Das IQWiG sieht zwischen den Behandlungsarmen keinen Unterschied beim Endpunkt Gesamtüberleben:</i></p> <p><i>Mortalität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben 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.</p> <p>Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien beim metastasierten Mammakarzinom ist das Gesamtüberleben (overall survival; OS) nur vordergründig ein valider End-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>punkt. Wenn bei einer metastasierten Erkrankung mehrere weitere Therapielinien nach Progress zur Verfügung stehen, ist das Gesamtüberleben nicht mehr ein verlässlicher Indikator der Therapieeffektivität in klinischen Studien [7]. So konnte klar gezeigt werden, dass ein langes Überleben nach Progress (survival postprogression, SPP) den Effekt einer Behandlung auf das Gesamtüberleben überlagert [8]. Die Autoren argumentierten, dass das OS nur dann ein sinnvoller primärer Endpunkt für klinische Studien ist, wenn das SPP kurz (<12 Monate) ist. In der klinischen Realität ist das SPP nach der ersten Therapielinie bei der Mehrzahl der Patientinnen mit einem Mammakarzinom durch die Vielzahl an sequentiell applizierten Therapien allerdings erheblich länger, so dass es in frühen Therapielinien speziell bei HR-positiven Patientinnen kaum möglich ist, einen Vorteil für das OS in Studien zu zeigen [9]. Demgegenüber ist das progressionsfreie Überleben (progression-free survival; PFS) ein akzeptierter Endpunkt für Studien beim metastasierten Mammakarzinom unter der Voraussetzung einer substantiellen Verbesserung und eines günstigen Verhältnisses von Nutzen und Risiko [10]. Über diese theoretischen Erwägungen hinaus kann sich für die Patientin ein Fort-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schreiten der Erkrankung negativ auf die Lebensqualität auswirken und eine Verzögerung der Progression somit die Lebensqualität verbessern [11]. In einer Befragung von 282 Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom konnten Hurvitz et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verlängerung des PFS und einer verbesserten Lebensqualität zeigen [12]. Dies deckt sich mit den Erfahrungen <i>in praxi</i> bei der Behandlung metastasierter Brustkrebspatientinnen.</p> <p>Die Größenordnung der Verlängerung des PFS durch Hinzunahme des CDK4/6 Inhibitors Ribociclib zu Letrozol als erste endokrine Therapielinie (MONALEESA-2 [5] mit der Hazard Ratio [HR] 0,56, die sich über alle klinisch relevanten Subgruppen erstreckt, ist deutlich ausgeprägter als die durch Letrozol erreichte Zeit bis zum Progress (TTP) verglichen mit Tamoxifen [13] (HR 0,7). Anastrozol, vom IQWiG ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie in der endokrinen Erstlinientherapie aufgeführt, zeigte lediglich in einer [14], nicht aber in einer weiteren [15] Studie ein längeres TTP als der damalige Standard Tamoxifen. Selbst wenn man Fulvestrant in adäquater Dosierung (500 mg q4w) mit Anastrozol vergleicht, zeigt sich eine deutlich geringere Verlän-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gerung des PFS durch Fulvestrant [16] (HR 0,8). In einer aktuellen Metaanalyse zur endokrinen Erstlinientherapie (n=3.492) wurden sowohl Letrozol als auch Fulvestrant als effektivste endokrine Monosubstanzen in der Erstlinientherapie genannt [17]. Diese genannten Studien, die den derzeitigen Therapiestandard in der endokrinen Erstlinientherapie bei HR-positiven HER2-negativen postmenopausalen Patientinnen definieren, hatten alle zwar ein verlängertes TTP oder PFS aber kein signifikant gesteigertes Gesamtüberleben verglichen mit der jeweiligen Vergleichstherapie. In einer Cochrane Metaanalyse zeigte sich für Aromatasehemmer in der endokrinen Erstlinientherapie ebenfalls nur ein Vorteil für das PFS, nicht aber für das Gesamtüberleben [18].</p> <p>Berücksichtigte man das Gesamtüberleben als einzig relevantes Maß der Effektivität einer Substanz wie vom IQWiG postuliert, konnte bei HR-positiven metastasierten Mammakarzinompatientinnen bislang lediglich Tamoxifen verglichen mit Megestrolacetat in einer Phase III Studie einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen [19]. Bei dieser Studie muss allerdings berücksichtigt werden, dass zum einen das Überleben nur in einer adjustierten, nicht aber in einer nicht-adjustierten Analyse signifikant war</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und dass zum anderen nicht nur Patientinnen in der ersten Therapielinie behandelt wurden. In einer späteren Phase III Studie, in der ausschließlich Patientinnen in der ersten Therapielinie berücksichtigt wurden, zeigte Tamoxifen jedoch keinen Überlebensvorteil verglichen mit hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat [20].</p> <p>Dies verdeutlicht, dass im Rückblick auf mehr als drei Dekaden randomisierter Phase III Studien bei postmenopausalen HR-positiven Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom in der Erstlinientherapie weder Tamoxifen noch Aromatasehemmer oder Fulvestrant einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben zeigen konnten. Dies erklärt sich dadurch, dass durch Wechsel auf eine andere endokrine Substanzklasse das Überleben nach Progress und somit letztlich das Gesamtüberleben verlängert wird. In den Zeiten effektiver sequentieller endokriner Therapien bei Progress, wie es von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird [2, 4], ist es daher sehr unwahrscheinlich, dass der vom IQWiG eingeforderte Vorteil für das Gesamtüberleben in der endokrinen Erstlinientherapie mit CDK4/6 Inhibitoren [5, 6] über-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haupt erreicht werden kann.</p> <p><i>Das IQWiG betrachtet das PFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben:</i></p> <p>Der pU legt im Dossier außerdem Analysen vor, um progressionsfreies Überleben (PFS) als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu validieren. Die Vorgehensweise des pU ist jedoch nicht geeignet, die Validität von PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung PFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival; PFS) ist während der Behandlung ein Maß für die Wirkung der Medikation auf das Tumorwachstum, allerdings kein Surrogat für das OS [21]. Auch in einem aktuellen Review konnte kein verlässlicher Surrogatparameter für des OS beim Mammakarzinom gezeigt werden [22]. In einer Metaanalyse bei metastasierten Mammakarzinompatientinnen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in der ersten Therapielinie ($p=0.90$), lediglich in späteren</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapielinien konnte das PFS als Surrogat für das OS verwendet werden ($p < 0.001$) [23]. Dennoch ist das PFS ein international akzeptierter Endpunkt für Studien beim metastasierten Mammakarzinom unter der Voraussetzung einer substantiellen Verbesserung und eines günstigen Verhältnisses von Nutzen und Risiko bzw. eines fehlenden Schadens [10]. Auch wenn das PFS kein ideales Surrogat für das OS ist, hat es jedoch <i>in praxi</i> aus Perspektive der Patientinnen eine große Bedeutung [12].</p> <p>Insgesamt muss man für die publizierte Studie mit Ribociclib [5] ähnlich wie für Palbociclib [6] beim HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom eine klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der gewählten Vergleichstherapie (Letrozol) konstatieren. Die Stärke dieser Aussage wird durch die Homogenität der Effekte zwischen unterschiedlichen CDK4/6 Inhibitoren gestützt [5, 6]. Diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um ~10 Monate über alle Subgruppen hinweg hat dazu geführt, dass die Kombination aus CDK4/6 Inhibitoren mit einem Aromatasehemmer beim endokrin sensitiven oder resistenten Mammakarzinom in nationale und internationale Konsensusempfehlungen auf-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genommen wurde [1, 4].</p> <p>Daher können wir die Ansicht des IQWiG, zur Bewertung der MONALEESA-2 Studie nur das OS und nicht das PFS zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir schlagen vor, die substantielle Verlängerung des PFS in der Bewertung mit zu berücksichtigen und sehen Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ribociclib.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2) Morbidität</p> <p><i>Das IQWiG sieht bezüglich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität keinen Unterschied zwischen Ribociclib + Letrozol und Placebo + Letrozol:</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Morbidität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik <p>Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) erfasst. In keiner der Symptomskalen zeigt sich ein 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.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">▪ Gesundheitszustand <p>Der Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) erfasst. Es 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.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen zeigt sich ein 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.</p> <p>Es ist Konsens, dass deutlich symptomatische Patientinnen nicht mit einer endokrinen Therapie, sondern einer Chemotherapie zum Erzielen einer raschen Remission und Symptomkontrolle behandelt werden [1–4]. Selbst der Vergleich unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle zeigt trotz unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil in der Erst-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>linie zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität [24, 25]. In der endokrinen Erstlinientherapie liegt bei der Mehrzahl der Patientinnen keine ausgeprägte Symptomatik oder eine relevante Einschränkung der Lebensqualität vor, so dass Unterschiede in Symptomatik und Lebensqualität zwischen unterschiedlichen Therapien mit den derzeit vorliegenden Instrumenten nur sehr schwer zu detektieren sind. Bei keiner der zugelassenen Vergleichstherapien konnte bislang ein Vorteil in der Lebensqualität gezeigt werden [14–16, 26]. Ähnlich wie bei Ribociclib war auch bei dem CDK4/6 Inhibitor Palbociclib in der ersten Therapielinie trotz eines deutlich verlängerten PFS kein Unterschied in der QoL zu detektieren [6]. Ein Unterschied in der QoL zu Gunsten von Palbociclib fand sich erst bei vorbehandelten Patientinnen in späteren Therapielinien [27, 28].</p> <p><i>Es werden vom IQWiG gesteigerte Nebenwirkungen zuungunsten Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo konstatiert:</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nebenwirkungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4) <p>Für schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UE <p>Für die Studie MONALEESA-2 liegen Daten zum Abbruch wegen UE vor, die sowohl den Abbruch von Ribociclib beziehungsweise Placebo unter Weiterführung der Behandlung mit Letrozol als auch den Abbruch der gesamten Studienmedikation beinhalten. Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UE <p>Aus den vorliegenden Daten können keine spezifischen UE ausgewählt werden.</p> <p>Bezüglich der Nebenwirkungen ist ohne Zweifel eine höhere Nebenwirkungsrate unter Ribociclib zu konstatieren. Unter den Nebenwirkungen dominiert Neutropenie. Diese Größenordnung ist ebenfalls mit dem CDK4/6 Inhibitor Palbociclib vergleichbar [6]. Wichtig ist bei der Bewertung der Neutropenie unter CDK4/6 Inhibitoren allerdings, dass sich der Mechanismus grundlegend von einer Neutropenie unter Chemotherapie unterscheidet [29]. Bei einem CDK4/6 Inhibitor führt ein Zellzyklusarrest der neutrophi-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>len Vorläuferzellen zur Neutropenie, die zumeist rasch reversibel ist. Im Gegensatz dazu beruht Neutropenie unter Chemotherapie auf einer DNA Schädigung und konsekutiver Apoptose mit oft verzögerter Erholung. Klinisch zeigt sich dieser unterschiedliche Mechanismus dadurch, dass trotz hoher Neutropenieraten (59,3% Grad III/IV) febrile Neutropenien mit 1,5% sehr selten waren. Die Abbruchrate der Therapie war mit 7,5% erhöht, allerdings führte die erhöhte Rate an zumeist leichtgradigen Nebenwirkungen nicht zu signifikanten Unterschieden in der Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Aus den oben aufgeführten Gründen widersprechen wir entschieden der Einschätzung des IQWiG, dass Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol vorliegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir sehen bezüglich Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Ribociclib.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>3) Zusatznutzen</p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ribociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich keine positiven Effekte für Ribociclib. Dagegen zeigen sich für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich und für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie des metastasierten Mammakarzinoms</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist bei einem hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere Chemotherapie zu postponieren [1–4]. Durch die erhebliche Verlängerung des medianen PFS, die durch den Einsatz von Ribociclib erreicht wird, sehen wir - anders als das IQWiG - <i>in praxi</i> einen klaren Vorteil für die mit Ribociclib behandelten Patientinnen. Die erhebliche Verlängerung des PFS, verbunden mit einem gut handhabbaren Spektrum an unerwünschten Wirkungen und erhaltener Lebensqualität, bedeutet einen erheblichen Therapiefortschritt für Patientinnen mit einem HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom, die mit Ribociclib behandelt werden. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir <i>in praxi</i> nicht nachvollziehen.</p> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A17-45 Version 1.0 Stand 13.12.2017 dargestellten Fazit</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Tabelle 3: Ribociclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indikation</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen</td> <td>Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.</td> <td>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: In der relevanten Studie wurde Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol verglichen. Es wurden Patientinnen im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen) und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder anderen Krankheitsstadien übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der zu Ribociclib vorliegenden Literatur.</p> <p>Wir befürchten, dass – ähnlich wie bereits bei der Dossierbewertung A16-74 zu</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b	initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b						
initiale endokrine Therapie des HR-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen						

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Palbociclib zu beobachten – ein sehr effektives und international anerkanntes Präparat in Deutschland vom IQWiG nachteilig bewertet wird. Aktuell werden diese beiden CDK4/6 Inhibitoren vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in evidenzbasierten Leitlinien positiv bewertet [30–32].</p> <p>Auch wenn OS und QoL relevante Endpunkte darstellen, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen zwei endokrinen Behandlungsarmen weder für das OS noch für die QoL beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in der Erstlinientherapie bislang in Phase III Studien nachgewiesen werden. Auch wenn es theoretisch wünschenswert wäre, dass neue Medikamente in diesen Parametern eine signifikante Überlegenheit zeigen, muss doch anerkannt werden, dass dies noch nie beim HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom in der ersten Therapielinie gezeigt werden konnte. Nach Sicht des IQWiG wäre also keine endokrine Therapie besser als eine beste supportive Behandlung und somit abzulehnen. Dies widerspricht diametral der gängigen Praxis und allen nationalen und internationale Leitlinienempfehlungen. Auch wenn es theoretisch wünschenswert wäre, dass neue Medikamente in diesen Parame-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tern eine signifikante Überlegenheit zeigen, muss immer anerkannt werden, dass dies noch nie beim HR-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom in der ersten Therapielinie gezeigt werden konnte.</p> <p>Wir haben weiterhin die Befürchtung, dass durch diese negativen IQWiG- Nutzenbewertungen die Versorgung von Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in Deutschland verschlechtert wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ribociclib in der Erstlinientherapie des metastasierten HR-positiven HER2-negativen Mammakarzinoms.</p>	

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

verfasst

Literaturverzeichnis

- 1 *Cardoso F, Costa A, Senkus E et al.* 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(1): 16 – 33
- 2 *Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al.* Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(25): 3069 – 3103
- 3 *Thill M, Liedtke C, Solomayer E, Muller V, Janni W, Schmidt M.* AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2017. *Breast care (Basel, Switzerland)* 2017; 12(3): 184 – 191
- 4 *AWMF.* Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032 - 045OL, 2017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf
- 5 *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016; 375(18): 1738 – 1748
- 6 *Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016; 375(20): 1925 – 1936
- 7 *Saad ED.* Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *The Indian journal of medical research* 2011; 134: 413 – 418
- 8 *Broglio KR, Berry DA.* Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101(23): 1642 – 1649

- 9 *Kaklamani VG*. Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The oncologist* 2016; 21(8): 922 – 930
- 10 *Cortazar P, Justice R, Johnson J, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R*. US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(14): 1705 – 1711
- 11 *Müller V, Nabieva N, Haberle L et al*. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2017;
- 12 *Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD*. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2013; 142(3): 603 – 609
- 13 *Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al*. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(11): 2101 – 2109
- 14 *Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M et al*. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18(22): 3758 – 3767
- 15 *Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF et al*. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18(22): 3748 – 3757
- 16 *Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al*. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2016; 388(10063): 2997 – 3005
- 17 *Zhang J, Huang Y, Wang C, He Y, Zheng S, Wu K*. Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(33): e7846
- 18 *Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J*. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009;(4): CD003370
- 19 *Muss HB, Wells HB, Paschold EH et al*. Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5-year analysis--a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1988; 6(7): 1098 – 1106
- 20 *Muss HB, Case LD, Atkins JN et al*. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994; 12(8): 1630 – 1638

- 21 *Wilkerson J, Fojo T.* Progression-free survival is simply a measure of a drug's effect while administered and is not a surrogate for overall survival. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 2009; 15(5): 379 – 385
- 22 *Fiteni F, Bonnetain F.* Surrogate end points for overall survival in breast cancer trials: A review. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2016; 29: 44 – 48
- 23 *Adunlin G, Cyrus JWW, Dranitsaris G.* Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2015; 154(3): 591 – 608
- 24 *O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20(12): 2812 – 2823
- 25 *Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(4): 588 – 592
- 26 *Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al.* Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(30): 4594 – 4600
- 27 *Turner NC, Ro J, Andre F et al.* Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(3): 209 – 219
- 28 *Harbeck N, Iyer S, Turner N et al.* Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; 27(6): 1047 – 1054
- 29 *Hu W, Sung T, Jessen BA et al.* Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2016; 22(8): 2000 – 2008
- 30 *Iacobucci G.* NICE recommends routine NHS funding for new breast cancer drugs. *BMJ (Clinical research ed.)* 2017; 359: j5309
- 31 *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).* Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>
- 32 *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).* Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>