

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. Juni 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Ribociclib

(Kombination mit Aromatasehemmer, Neubewertung nach Fristablauf)

veröffentlicht am 2. Juni 2020

Vorgangsnummer 2020-03-01-D-518

IQWiG Bericht Nr. 918

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ribociclib (Kisqali®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Diese erneute, frühe Nutzenbewertung von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Therapie des HER-2 positiven (HER2+) Mammakarzinoms erfolgt nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist von 2 Jahren. Ribociclib ist zugelassen zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Postmenopausal	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen	beträchtlich	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Phase-III-Studie MONALEESA-2 zum Vergleich von Ribociclib + Letrozol vs Letrozol. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften. Aktueller Standard ist die Kombination der endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor.
- Die Kombination von Letrozol + Ribociclib führt gegenüber Letrozol zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,57; Median 9,3 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,78; Median nicht erreicht). In dieser Neubewertung wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers auf eine separate Bewertung der Wirkung von Ribociclib bei Patientinnen mit viszerale Metastasen verzichtet.
- Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.
- Relevante Nebenwirkungen sind vor allem Neutropenie und Verlängerung der QT-Zeit. Die Rate febriler Neutropenien ist niedrig, eine prophylaktische Therapie ist nicht indiziert. Die Verlängerung der QT-Zeit ist bei der Indikationsstellung und bei Komedikationen zu berücksichtigen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) erhält Ribociclib bei HR+ positiven Patientinnen den Grad XX.

CDK4/6 Inhibitoren sind inzwischen Standard in der endokrin-basierten Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms. Bezüglich der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit setzt Ribociclib einen Maßstab, auch durch die Daten bei den prämenopausalen Patientinnen.

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei

79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].

3. Stand des Wissens

Standard der systemischen Therapie des metastasierten, HR+ Mammakarzinoms ist die endokrine Therapie, bis 2016 mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen. Zur Verstärkung der Wirksamkeit stehen seit 2016 CDK4/6-Inhibitoren zur Verfügung. Die Signalübertragungswege von Östrogenrezeptor (ER) und von Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb haben zahlreiche Interaktionen [5]. Die physiologische ER-Signalübertragung reguliert Cyclin D hoch und fördert den Übergang von der Zellzyklusphase G1 in die S-Phase, endokrine Therapie hemmt sie. Autonome Aktivierung des Signalübertragungswegs, z. B. durch Amplifikation der Gene für Cyclin D, CDK4 und CDK6, oder durch den Verlust des Inhibitors p16, ist mit schlechtem Ansprechen und Resistenz auf endokrine Therapie assoziiert.

Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind oral wirksame, selektive Inhibitoren von CDK4 und CDK6. Sie binden an die ATP-Bindungsstelle in den Proteinkinasen und blockieren damit die Phosphorylierung des Rb-(Retinoblastom-)Proteins. Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib hemmen den Cyclin-D-CDK4/6 Komplex in ähnlicher Weise, unterscheiden sich aber in der selektiven Hemmung von CDK4 bzw. CDK6. Das kann zu Unterschieden der Wirksamkeit führen und Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum erklären [5].

Primärer Endpunkt aller Zulassungsstudien war das progressionsfreie Überleben. Erste Daten wurden nach mittleren Beobachtungsdauern von 1½ bis 2 Jahren publiziert und dienten als Grundlage der Zulassungen, u. a. durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA). Mit längerer Beobachtungsdauer haben sich die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit konsolidiert. Die Unreife der Daten war auch die Begründung für die Befristung der frühen Nutzenbewertung von Ribociclib.

Daten aller zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromatase-Inhibitoren sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren beim fortgeschrittenen oder metastasierten HR+ Mammakarzinom in Kombination mit Aromatase-Inhibitoren

Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸
PALOMA-1 [7]	Erstlinie postmenopausal	nsAI ¹⁴	nsAI + Palbociclib	165	33 vs 43	10,2 vs 20,2 ¹⁵ 0,49 ¹⁶ p < 0,001	33,5 vs 37,5 0,81 n. s. ¹⁷
PALOMA-2 [8, 9]	Erstlinie postmenopausal	nsAI	nsAI + Palbociclib	666	35 vs 42	14,5 vs 27,6 0,56 p < 0,0001	
MONOLEESA-2 [10, 11]	Erstlinie postmenopausal	Letrozol	Letrozol + Ribociclib	668	30 vs 43	16,0 vs 27,6 0,57 p < 0,001	51,4 vs n.e. 0,78 p = 0,034

MONARCH-3 [12, 13]	Erstlinie postmeno- pausal 2:1, Placebo	nsAI	nsAI + Abemaciclib	493	37 vs 50	14,8 vs 28,2 0,54 p < 0,001	n.e. vs n.e. 1,07 n. s.⁹
------------------------------	--	-------------	---	------------	-----------------	---	--

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Ribociclib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem ersten Verfahren zu Ribociclib übernommen. Das ist methodisch vertretbar. In der Versorgung wird inzwischen die Kombination eines Aromatase-Inhibitors mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie MONALEESA-2 zum Vergleich von Letrozol + Ribociclib vs Letrozol. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].

Datenschnitt war der 28. 5. 2019.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der neuere Datenschnitt mit einer längeren Nachbeobachtungszeit zeigt eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,78 und einem p-Wert von 0,034. Die Kurven der Kaplan-Meier-Analyse trennen sich nach etwa 2 Jahren, Hinweis auf die Notwendigkeit einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit.

Die Postprogressionstherapie unterscheidet sich nur geringfügig zwischen dem Ribociclib- und dem Kontrollarm. Unterschiede liegen im einstelligen Prozentbereich.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ribociclib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,57 und einem Median von 11,6 Monaten.

Die Ansprechraten lagen im Ribociclib- um absolut 15% höher als im Kontroll-Arm. Einschränkend ist anzumerken, dass 22% der Patientinnen ossäre Metastasen als alleinige Manifestation hatten. Diese sind bildgebend zur Erfassung der Remissionsrate nur sehr eingeschränkt geeignet.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MONALEESA-2 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-B23 und EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Ausnahme war im jetzt vorgelegten Dossier ein Unterschied bei der „Zukunftsperspektive“ mit einem Unterschied zugunsten des Ribociclib-Arms (HR 0,63; p=0,011).

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war im Ribociclib- viel höher als im Kontroll-Arm auf: **88,3** vs **42,1%**. Schwere Nebenwirkungen, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie Grad 4 (9,6%), Neutropenie Grad 3 (49,7%) und Erhöhung der SGPT (9,3%). Die Rate schwerer Infektionen war im Ribociclib-Arm statistisch signifikant erhöht: **8,7** vs **3,6%**. Febrile Neutropenien traten im Ribociclib-Arm bei 1,2% der Patienten auf.

Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG trat häufiger im Ribociclib-Arm auf: **5,1** vs **1,5%**. im CTCAE Grad 3/4 bei 0,9% der Patienten im Ribociclib-Arm beobachtet. Klinisch kam es zu keiner Häufung kardialer Komplikationen.

Die Rate von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war im Ribociclib- statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm mit **19,8** vs **4,5%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es fehlt dem IQWiG ein methodischer Ansatz, um Vorteile wie die Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Nebenwirkungen wie Neutropenie in einer gestuften, patienten-orientierten Form angemessen zu erfassen.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6-Inhibitoren) gehören zu den am meisten diskutierten, neuen, onkologischen Arzneimitteln in der Therapie des Mammakarzinoms. Die Zulassungen der inzwischen drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) erfolgte früh, basierend auf einer konsistenten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in allen Zulassungsstudien. In den letzten 12 Monaten zeigen mehrere Phase-III-Studien eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [16]. Damit wird die Kombination von CDK4-6 Inhibitoren + endokriner Therapie von allen nationalen und internationalen Fachgesellschaften als neuer Standard bewertet.

Ribociclib führt in Kombination mit Letrozol zur Erhöhung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Interessanterweise zeigt sich bei den Parametern der Lebensqualität jetzt ein Unterschied bei der Zukunftsperspektive. Das entspricht der klinischen Beobachtung.

Offen ist die Frage, welcher der verfügbaren CDK4/6 Inhibitoren eingesetzt/empfohlen werden sollte. Mangels Head-to-Head-Studien können nur indirekte Vergleiche gezogen werden. Ribociclib ist, wie auch Palbociclib, mit einer Neutropenie belastet. Diese ist spontan reversibel und führt selten zu einer febrilen Neutropenie. Die prophylaktische Gabe von G-CSF ist nicht erforderlich. Die Verlängerung der QT-Zeit im EKG führt nicht zu einer klinischen Symptomatik, muss aber vor allem im Kontext mit Komedikationen und kardialer Vorerkrankung berücksichtigt werden. Die Berücksichtigung von Komedikation und Arzneimittel-Interaktionen betrifft auch die Erhöhung von Leberwerten unter Ribociclib.

Die Kombination eines Aromatase-Inhibitors mit einem CDK4/6-Inhibitor ist Therapiestandard. Bezüglich der Verlängerung der Überlebenszeit setzt Ribociclib einen Maßstab.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
5. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL: HR+, HER2– Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles *Curr Cancer Drug Targets* 17:637-649, 2017. DOI: [10.2174/1568009617666170330120452](https://doi.org/10.2174/1568009617666170330120452)
6. Finn RS, Crown JP, Lang I et al.: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 16:25-35, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3)
7. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375:1925-1936, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303)
8. Rugo HS, Dieras V, Germon KA et al.: Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 29:888-894, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy012)
9. Rugo HS, Finn RS, Dieras V et al.: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 174 :719-729, 2019. DOI: [10.1007/s10549-018-05125-4](https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4)
10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1738-1748, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709)
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 29:1541-1547, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy155](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155)
12. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 35:3638-3646, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155)
13. Johnston S, Martin M, di Leo A et al.: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 5:5, eCollection 2019, 2019. DOI: [10.1038/s41523-018-0097-z](https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z)
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
16. CDK4/6 Inhibitoren beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom: Einer, keiner – oder irgendeiner? DGHO August 2019. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/cdk4-6-inhibitoren-beim-mammakarzinom/cdk4_6-inhibitoren-20190812_final_ii.pdf

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. Nathan I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand